UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Descripción de las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011

Dra. Lucero del Pilar Quiroga Jiménez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

División especializada en Dermatología

Bogotá, Colombia

2014

Descripción de las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011

Dra. Lucero del Pilar Quiroga Jiménez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Dermatología

Director:

Dr. Luis Fernando Palma Escobar

Médico Dermatopatólogo Clínica Universitaria Colombia, profesor asistente departamento de Patología, Facultad de medicina. Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

División especializada en Dermatología

Bogotá, Colombia

2014

Agradecimientos

A la institución y al personal administrativo de la Clínica Universitaria Colombia, quienes proporcionaron los medios necesarios para la realización de este trabajo de investigación.

Al Dr Luis Fernando Palma Escobar, quien brindó su apoyo constante y facilitó de manera directa la ejecución de este proyecto.

Resumen

Objetivo: Conocer las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno en una población de usuarios de la Clínica Universitaria Colombia.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo transversal, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado por patología de melanoma maligno cutáneo primario captados en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el año 2009 y 2011 en quienes se analizó cada una de las variables determinadas por el CAP (College of American Pathologists) y los factores pronósticos utilizados por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) para el estadiaje de los pacientes con melanoma cutáneo.

Resultados: Se incluyeron 119 casos cuyo rango de edad se ubicó entre los 18 y 91 años, con una distribución por sexo de 50,42% en hombres y 49,58% en mujeres. La localización más frecuente fue cabeza y cuello, seguida de extramidades y tronco, y el subtipo histológico predominante fue el lentigo maligno. Respecto a los factores pronósticos histopatológicos, la gran mayoría de los pacientes tuvo un índice de Breslow de 1 mm, llamando la atención el 73,9% de los casos no tuvo reporte de conteo mitótico y el 61,34% tuvo reporte de ulceración indeterminada. La sensibilidad del diagnóstico clínico encontrada fue del 75,4% y la especificidad del 89%.

Conclusión: Los resultados de este estudio se convierten en una base referencial de la epidemiología del melanoma maligno cutáneo primario en una población colombiana, de lo que actualmente se cuenta con poca información.

Palabras clave: Melanoma, patología, factores pronósticos, epidemiología.

Abstract

Objective: To determine the pathological features and prognostic factors of malignant melanoma in a population of patients treated at the Colombia University Hospital.

Materials and Methods: A descriptive cross-sectional study which included patients with primary cutaneous malignant melanoma confirmed by pathology, captured in the pathology laboratory of the Colombia University Hospital between 2009 and 2011. Each of the diagnostic variables determined by the CAP (College of American Pathologists) and prognostic factors used by the AJCC (American Joint Committee on Cancer) for staging patients with cutaneous melanoma were analyzed.

Results: 119 cases were included, with ages ranging between 18 and 91 years, and a gender distribution of 50.42% to 49.58% in men and women respectively. The most common site was the head and neck, followed by limbs and trunk. The predominant histologic subtype was lentigo maligna melanoma. Regarding histopathological prognostic factors the vast majority of patients had a Breslow thickness of 1 mm. It is noteworthy that 73.9% of cases had no report of dermal mitotic rate and 61.34 % had an indeterminate ulceration report. The sensitivity and specificity of clinical diagnosis was 75.4% and 89% respectively.

Conclusion: The results of this study become a baseline of the epidemiology of primary cutaneous malignant melanoma in a Colombian population, which currently has little information.

Keywords: Melanoma, pathology, prognostic factors, epidemiology

Contenido

	Pág.
Resumen……	**IV**
Abstract……	**V**
Lista de figuras……	**VIII**
Lista de tablas……	**IX**
Introducción……	**1**
1. Marco teórico……	**3**
1.1 Epidemiología……	3
1.2 Fisiopatogenia……	5
1.3 Factores de riesgo……..……....	6
1.4 Características clínicas……..……...	9
1.5 Diagnóstico……	14
1.6 Histopatología……..…….	21
1.7 Diagnóstico diferencial……	24
1.8 Estadificación y pronóstico…….……	25
1.9 Factores pronósticos……...	28
1.9.1 Índice de Breslow……	28
1.9.2 Conteo de mitosis……	29
1.9.3 Ulceración……	29
1.9.4 Edad…….	30
1.9.5 Género……	30
1.9.6 Localización anatómica del tumor primario…….	31
1.9.7 Nivel de Clark……..	31
1.9.8 Subtipo histológico……..	32
1.9.9 Metástasis…….	32
1.9.10 Nivel de lactato deshidrogenasa……..	33
1.9.11 Crecimiento radial vs vertical……	33
1.9.12 Respuesta inflamatoria……..	33
1.9.13 Microsatelitosis……	34
1.9.14 Invasión vascular……	34
1.9.15 Regresión…….	35
1.9.16 Atipia celular……	35
1.9.17 Tipo celular……..	35
1.9.18 Mutaciones del BRAF……	35
1.9.19 Neurotropismo……	35
1.9.20 Inmunosupresión……	36
1.9.21 Embarazo……	36
1.10 Evaluación de las metástasis……	36
1.11 Tratamiento……..	38

1.12 Ganglio centinela…… 45
1.13 Seguimiento…….. 47
1.14 Prevención…… 48
2. Objetivos…….. 49
2.1 Objetivo general…… 49
2.2 Objetivos específicos……..…… 49
3. Metodología…… 50
3.1 Tipo de estudio…….. 50
3.2 Población y muestra……..…… 50
3.3 Matriz de variables…….. 50
3.4 Procedimientos de recolección de datos…… 52
3.5 Procesamiento y análisis de los datos…… 52
3.6 Consideraciones éticas…….. 53
4. Resultados…….. 54
5. Discusión…….. 72
6. Conclusiones y recomendaciones…… 77
6.1 Conclusiones…….. 77
6.2 Recomendaciones…… 78
Anexo: Formato de recolección de datos…….. 79
Bibliografía…… 83

Lista de figuras

Pág.

Figura 1-1: Criterios ABCDE para el diagnóstico clínico de melanoma cutáneo..10
Figura 1-2: Melanoma de extensión superficial …… 12
Figura 1-3: Léntigo maligno …….. 13
Figura 1-4: Melanoma nodular …… 13
Figura 1-5: Melanoma lentiginoso acral…… 13
Figura 4-1: Distribución de los casos y diagnósticos diferenciales por sexo…. 54
Figura 4-2: Localización de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…….. 57
Figura 4-3: Resultado histopatológico de los 119 melanomas confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 58
Figura 4-4: Índice de Breslow en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…….. 59
Figura 4-5: Nivel de Clark en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 60
Figura 4-6: Ulceración en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 61
Figura 4-7: Estado de los márgenes periféricos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 62
Figura 4-8: Estado de los márgenes profundos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011……. 63
Figura 4-9: Microsatelitosis en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 65
Figura 4-10: Curva receptor operado (ROC) del diagnóstico clínico, tomado como referencia el diagnóstico histopatológico……. 69

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1: Factores de riesgo clínicos de melanoma.…… 9

Tabla 1-2: Regla ABCD para dermatoscopia…….. 18

Tabla 1-3: Sistema de estadiaje TNM para melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC)……. 26

Tabla 1-4: Estimación de la supervivencia específica en melanoma…… 28

Tabla 1-5: Esquema de terapia adyuvante con interferón alfa para melanoma… 45

Tabla 1-6: Recomendaciones de seguimiento en pacientes con recurrencia por Melanoma…….. 48

Tabla 4-1: Diagnósticos clínicos de melanoma en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011……. 55

Tabla 4-2: Distribución por sexo de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 56

Tabla 4-3: Distribución por edad de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…….. 56

Tabla 4-4: Localización de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011……..... 56

Tabla 4-5: Índice de Breslow en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011……. 58

Tabla 4-6: Nivel de Clark en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 59

Tabla 4-7: Ulceración en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 60

Tabla 4-8: Estado de los márgenes periféricos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia

entre el 2009 y 2011…… 62
Tabla 4-9: Estado de los márgenes profundos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 63
Tabla 4-10: Índice mitótico en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 64
Tabla 4-11: Microsatelitosis en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 64
Tabla 4-12: Invasión angiolinfática en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 65
Tabla 4-13: Invasión perineural en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 66
Tabla 4-14: Infiltrado linfocítico en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 66
Tabla 4-15: Regresión tumoral en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011……. 67
Tabla 4-16: Fase de crecimiento en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011…… 67
Tabla 4-17: Evaluación de la sospecha clínica tomando como gold estándar la confirmación histopatológica del melanoma…… 70
Tabla 4-18: Diagnóstico histopatológico de las lesiones clínicamente reportadas como melanoma que fueron descartadas por histopatología…… 70
Tabla 4-19: Diagnóstico histopatológico de las lesiones clínicamente reportadas como negativas (Falsos negativos) que fueron descartadas por resultado de histopatología…… 71

Introducción

El melanoma maligno es un tipo de cáncer originado en los melanocitos que compromete primariamente la piel aunque también puede surgir en ojo (úvea, conjuntiva y cuerpos ciliares), meninges y mucosas. Constituye uno de los tipos más frecuentes de tumores en adultos, cuya incidencia ha aumentado a nivel mundial convirtiéndose en un problema de salud pública. La mayor incidencia se encuentra en Auckland, Nueva Zelanda y es de 56,2 por 100000 habitantes, mientras que en Latinoamérica no hay datos concluyentes al respecto. Si bien en Colombia no existen estudios como tal acerca de la prevalencia de melanoma maligno cutáneo y sus características, existe un reporte de 1978 a 1982 que mostró una incidencia anual de 3 por 100000 en mujeres y 3.3 por 100000 en hombres.

Su importancia radica en que a pesar de que representa sólo el 4% de los tumores malignos de la piel, es responsable del 80% de todas las muertes por cáncer de piel constituyendo el principal ejemplo de cáncer en el que la detección temprana influye directamente en la supervivencia teniendo en cuenta que la sobrevida a 5 años en estadío I es del 93% mientras que en estadío IV es del 11%.
Igualmente es importante reconocer que a pesar de que el melanoma cutáneo delgado tiene en general un pronóstico favorable, algunos subgrupos de pacientes tienen un comportamiento diferente y determinar cuál es este grupo de pacientes para hacer una evaluación y seguimiento más exhaustivos puede tener impacto sobre su resultado final.

En la literatura ya están establecidos los factores de riesgo de recurrencia en melanoma cutáneo y factores pronósticos histopatológicos del mismo, encontrándose que los que tienen mayor significancia son el índice de Breslow, presencia de ulceración y conteo de mitosis por mm^2. A nivel mundial existen algunos reportes acerca de la prevalencia de

cada uno de estos factores, pero hasta el momento en Latinoamérica y Colombia no se han estudiado y por ende no se conoce su prevalencia.

Por otro lado, el melanoma es especialmente importante dadas las implicaciones que tiene en calidad de vida, pronóstico y costos. Partiendo del conocimiento de que estos últimos son superiores a los US$426 millones por año, en nuestro país se requiere priorizar las políticas de salud pública basadas en los riesgos reales de nuestra población. (1)

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es importante reconocer que el melanoma maligno corresponde a un problema de salud pública que amerita ser evaluado en Colombia. Por ese motivo este estudio describe las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material del laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia, teniendo en cuenta que los reportes de patología ofrecen información útil al respecto. Se determina la prevalencia del melanoma maligno cutáneo primario diagnosticado en la población de afiliados a Sanitas EPS, las características del tumor en cuanto a su localización y distribución por edad y sexo, los tipos histológicos más frecuentes, la prevalencia de los factores pronósticos histopatológicos y se hace una comparación del resultado diagnóstico histopatológico con el clínico, esto por medio de la revisión de la base de datos del laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia-SANITAS.

De esa forma, este estudio permite conocer la oportunidad en el diagnóstico del melanoma cutáneo primario para dar una primera aproximación acerca de la magnitud del problema en nuestra población.

Con este fin se realizó un estudio de corte transversal con una población estudio que corresponde a la población de afiliados a Sanitas EPS a quienes se les realizó biopsia de piel entre los años 2009 y 2011, con la limitación de contar con un número moderado de pacientes como parte de la población de estudio.

1. Marco teórico

El melanoma maligno es un tipo de cáncer de piel originado en los melanocitos que compromete primariamente la piel aunque también puede surgir en ojo (uvea, conjuntiva y cuerpos ciliares), meninges y mucosas. Constituye uno de los tipos más frecuentes de tumores en adultos, cuyas tasas de incidencia y mortalidad han aumentado en los últimos decenios. Hasta una quinta parte de ellos hacen metástasis generando el 90% de las muertes por cáncer de piel, por lo que representa un problema de salud pública. (1)
Se han descrito cuatro variantes clínicas: el melanoma de extensión superficial, el nodular, el lentigo maligno y el melanoma lentiginoso acral. (2)

Aunque el melanoma cutáneo delgado tiene en general un pronóstico favorable, es importante reconocer que algunos subgrupos de pacientes tienen un comportamiento diferente y que el pronóstico para pacientes con casos avanzados es pobre. Determinar cuál es este grupo de pacientes para hacer una evaluación y seguimiento más exhaustivos puede tener impacto sobre su resultado final. (3)

1.1 Epidemiología

La incidencia del melanoma maligno cutáneo continúa en aumento a nivel mundial, y a pesar de ser la causa más común de muerte por cáncer de piel, sólo representa el 4% de estos cánceres. (4) En el 2002 la incidencia mundial de melanoma maligno fue de 2.5/100000 habitantes en hombres y 2.6/100000 habitantes en mujeres, con una mortalidad de 22000 hombres y 19000 mujeres. En Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos su incidencia alcanza niveles alarmantes como 56.2/100000, 40/100000 y 18/100000 habitantes respectivamente. En Estados Unidos ha habido un incremento de hasta el 600% en el diagnóstico de melanoma cutáneo desde 1950 hasta el año 2000, representando el quinto cáncer más frecuente en hombres y el sexto más frecuente en mujeres. (3, 5, 6) Por otra parte, la unión europea reportó en el 2008 una incidencia de

11.3/100000 con mortalidad de 2.1/100000, estando las tasas de supervivencia fuertemente relacionadas con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, siendo favorable para los tumores en estadio temprano y localizados. (7)

En cuanto a Latinoamérica, en Chile se ha experimentado un aumento en 105% de su incidencia entre los años 1992 y 1998, con un incremento en la mortalidad del 12% entre los años 1988 y 1998. (4) En Argentina sólo existen dos reportes llevados a cabo después de 1990 los cuáles son muy pequeños luego no representan la población total. En Brasil la incidencia anual reportada es de 3.49 por 100000 en hombres y 2.78 por 100000 en mujeres. (8)

En Colombia la incidencia entre 1982 y 1995 fue de 1.4/100000 en hombres y 2.6/100000 en mujeres. (8) En el 2002 la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 55.3 años mientras que en el mundo fue de 59 años. Según las estadísticas del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (Bogotá) el diagnóstico de melanoma maligno va en aumento: de una frecuencia de 2.7/100000 pacientes atendidos en el 2003, se pasó a 13/100000 en el 2005, lo cual puede revelar las mejoras en el diagnóstico de la enfermedad. Según el INC en el 2009 los departamentos que tuvieron mayor incidencia de melanoma fueron Bogotá (170 casos/año), seguido de Antioquia (139 casos/año) y valle del cauca (85 casos/año). (2)
En el Instituto Nacional de Cancerología el melanoma corresponde al 16% del total de la patología tumoral maligna de piel, mientras que en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta en el 2005 correspondió 7.6% del total de casos. (9)

Afecta principalmente a la raza blanca (95%) seguida de hispanos, americanos, asiáticos, y negros, teniendo un comportamiento más agresivo en las razas no blancas. (10,11) Según un estudio chileno, la distribución por género es de 51% para mujeres y 49% para hombres, no existiendo una diferencia estadística en la distribución. El promedio de edad de presentación es de 60.2 años, con un rango de edad de 13 a 93 años y un porcentaje de 2% presentándose en personas menores de 20 años y 0.3% en niños menores de 14 años. En cuanto a la localización del tumor, el 46,3% se localizan en miembro inferior, seguidos por cabeza y cuello (26,8%), miembro superior (11,6%) y tronco (9,1%). (4, 12)

A partir de 1981 y 1992 hubo una estabilización en la incidencia mundial de melanoma en mujeres y hombres. Esto ocurrió principalmente por disminución en la incidencia en personas ≤40 años y entre 40 y 59 años. Esta disminución probablemente se debe a los esfuerzos dirigidos para la promoción de la prevención primaria, educación y detección temprana. Sin embargo, su incidencia en personas entre 60-79 años y ≥ 80 años continúa en aumento. (5) El porcentaje anual de melanoma aumenta progresivamente para todas las edades siendo mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, sí se ha visto una mayor incidencia en mujeres jóvenes. La incidencia en mujeres menores de 44 años es de 8.2 por 100000 mientras que para hombres es de 5.3 por 100000, lo que refleja la exposición cada vez más frecuente a cámaras de bronceo en mujeres jóvenes. La principal localización del melanoma en hombres es en tronco y en mujeres siguen siendo las extremidades inferiores. (11)

El melanoma corresponde al 3-4% de los cánceres cutáneos pero genera el 65% de las muertes por cáncer de piel. Su reconocimiento y tratamiento temprano tiene importancia dado que la supervivencia a 10 años es mayor al 90% cuando se detecta en estadio temprano con un Breslow < 1 mm.

1.2 Fisiopatogenia

La exposición solar continúa siendo el agente causal predominante, de tal forma que el riesgo de melanoma maligno cutáneo aumenta en personas susceptibles expuestas a radiación ultravioleta intermitente y corta, particularmente en la niñez. (5)

Esta entidad se produce como resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales. Los principales genes reconocidos en su patogénesis son el $CDKN_2A$ y CDK4, los cuales están involucrados en el control del ciclo celular. El gen $CDKN_2A$ codifica para las proteínas p-16 y p-14, las cuáles son fundamentales en la regulación del ciclo celular y la transición de la fase G1-S, mientras que la CDK4 se une con la ciclina D para fosforilar la proteína del retinoblastoma, permitiendo así la liberación del factor de transcripción E_2F, y la progresión a la fase S del ciclo celular con posterior división y proliferación celulares. La p-16 inhibe a la CDK4. La p-14 se une al MDM_2 y regula el crecimiento de los melanocitos, inhibiendo la destrucción del p53. (13)

Los polimorfismos en el receptor MC_1R, clave en la formación de melanina en respuesta a la radiación ultravioleta, también se asocia con melanoma. Igualmente se han encontrado mutaciones en PTEN, y mutaciones activadoras de los oncogenes N-RAS y BRAF, este último en el 10 – 30% de los melanomas primarios. (14, 15)

La disminución en la diferenciación y expresión de marcadores de melanoma regulados por el factor de transcripción asociado a la microftalmia (MITF) también se ha asociado con el desarrollo de este tumor. El MITF es el gen encargado del desarrollo y la diferenciación de los melanocitos contribuyendo a su supervivencia mediante el incremento en la expresión de los factores antiapoptóticos BCL_2 y BcLx. La amplificación del MITF se asocia con resistencia a la quimioterapia. (13, 16)

La radiación ultravioleta tiene un efecto mutagénico directo en el DNA, al estimular los componentes de la piel que producen factores de crecimiento, reduciendo la defensa inmune cutánea y promoviendo la formación de especies de melanina reactivas de oxígeno que causan daño del DNA y suprimen la apoptosis.
El melanoma se desarrolla entonces como resultado de la acumulación de anormalidades genéticas en el melanocito, las cuáles promueven la proliferación celular y previenen la apoptosis en respuesta al daño de DNA. (15, 17)

1.3 Factores de Riesgo

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma es fundamental y permite optimizar la prevención primaria y el reconocimiento precoz. Estos se pueden dividir en factores del individuo, genéticos y ambientales. Tabla 1-1

Los **factores del individuo** son los más importantes. Uno de los principales es la presencia de *melanoma previo* dado que entre un 1 y 12% de los individuos que han tenido un melanoma llegan a presentar un segundo melanoma, con un riesgo a 5 y 10 años de desarrollar un segundo melanoma primario de 2.8% y 3.6% respectivamente. (18)

La incidencia de melanoma en un *nevus atípico* es de 1:3000 por año, reportándose nevus atípicos en más del 34 a 56% de los pacientes con melanoma. (19) Sin embargo su remoción profiláctica no elimina el riesgo de desarrollar melanoma en la piel aparentemente sana. El síndrome de nevus atípico familiar aporta un mayor riesgo de desarrollar melanoma, el cual se incrementa hasta 500 veces en familias con este síndrome y con antecedentes de melanoma. (20)

En el caso específico de la población caucásica del norte de Europa, el Scottish Melanoma Group identificó que el número total de *nevus benignos* es el factor de riesgo más importante de melanoma, con un riesgo relativo de 12 para las personas con ocho o más nevus melanocíticos benignos adquiridos. (21)

Los *nevus congénitos* pueden tener transformación maligna hasta en 5% de los casos. De estos los principales son los nevus congénitos gigantes los cuáles pueden desarrollar melanoma a cualquier edad, 70% diagnosticados en la primera década de la vida. Sin embargo, la escisión no elimina el riesgo de presentar melanomas extracutáneos. (22)

La *melanosis neurocutánea* es una alteración congénita rara caracterizada por la presencia de nevus melanocíticos congénitos grandes o múltiples acompañados de proliferación maligna o benigna de melanocitos en las leptomeninges. Dos terceras partes de estos pacientes desarrollan compromiso leptomeníngeo por melanoma, pero el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo en casos de melanosis neurocutánea no está totalmente establecido. (13)

El *xeroderma pigmentoso* se asocia con melanoma en un 5%. Además, también se ha reportado aumento del riesgo de melanoma en pacientes *inmunosuprimidos*, enfermedades malignas previas que hayan requerido tratamiento con quimioterapia, pacientes trasplantados y con infección por VIH. (23)

Algunos factores como el color de piel, del pelo o de los ojos, aumentan la susceptibilidad a los rayos ultravioleta y el riesgo de desarrollar melanoma. (15, 24)

En cuanto a los **factores de riesgo genéticos**, entre el 6 y el 12% de los melanomas malignos tienen un patrón familiar y en 25% de los casos se identifica una mutación en el

gen $CDKN_2A$ ubicado en el cromosoma 9. También se han identificado mutaciones en el CDK4 localizado en el cromosoma 12 y polimorfismo en el receptor de la melanotropina (MC_1R) codificado en el cromosoma 16q24. (25)

Entre los **factores de riesgo ambientales** el principal es el sol, existiendo una asociación positiva importante con la exposición solar intermitente (OR 1.87), la quemadura solar en la adolescencia (OR 1.95) y las quemaduras solares en la niñez (OR 1.62). (4) La exposición a radiación ultravioleta genera en la piel efectos mutagénicos directamente sobre el gen supresor tumoral p53, que usualmente está mutado en melanoma. Las longitudes de onda que se relacionan con melanoma son principalmente las ubicadas en el rango UVB (290-320 nm), sin embargo, las altas dosis de UVA también han sido implicadas. La cantidad de radiación UV recibida en un año se correlaciona con la incidencia de melanoma. Entre más cerca esté un individuo al ecuador, mayor intensidad de UVR recibe. Un aumento del 10% de la exposición a UVB se asocia con un aumento del 19% de riesgo de melanoma. (11, 17, 19)

El melanoma por exposición solar intermitente se localiza principalmente en el tronco y extremidades, y frecuentemente se asocia con mutación BRAF. El melanoma por exposición solar crónica se localiza especialmente en cabeza y cuello y tiene moderada frecuencia de mutación NRAS. Los que no están relacionados con exposición solar se localizan en mucosas y áreas acrales y tienen una baja incidencia de mutaciones c-KIT. (1)

Las cámaras bronceadoras artificiales también se han asociado con mayor riesgo de desarrollo de melanoma. Aproximadamente 30 millones de personas utilizan cámaras de bronceo artificiales anualmente en Estados Unidos, incluyendo 2.3 millones de adolescentes, a pesar de la relación bien conocida que existe entre su uso y la aparición de melanoma. Más de 20 estudios de casos y controles han investigado esta relación, uno de ellos con 1518 pacientes encontró que el OR para desarrollar melanoma es de 1.64 por cada uso de cámara de bronceo, y cuando el primero de estos ocurre antes de los 35 años el OR es de 1.75. Igualmente, esta práctica se ha asociado directamente con muerte por melanoma. (19, 26)

Tabla 1-1 Factores de riesgo clínicos de melanoma. (27)

Factores de riesgo clínicos para melanoma	Riesgo relativo para melanoma
Genéticos	
Historia familiar fuerte (≥ 3 familiares de primer grado afectados)	35 – 70
Nevus	
Múltiples nevus benignos (> 100)	11
Múltiples nevus atípicos	11
Cáncer de piel previo	
Melanoma previo	8.5
Cáncer de piel no melanoma previo	2.9
Inmunosupresión	
Receptores de trasplante	3
Pacientes con SIDA	2.5
Sensibilidad al sol	
Fototipo I	1.7
Efélides	2.5
Ojos azules	1.6
Cabello rojo	2.4
Exposición UV	
Antecedente de quemadura importante	2.5

En Colombia hay pocos estudios que evalúen el riesgo de la población para desarrollar melanoma. Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Villegas y colaboradores informó que dos tercios de los pacientes con cáncer de piel provienen de áreas urbanas, dado el acceso restringido a los servicios de salud que existe en la población rural. (8)

1.4 Características clínicas

Para el diagnóstico clínico se implementa el sistema ABCDE del melanoma por medio del cual se logra una sensibilidad del 70%. Este sistema hace referencia a asimetría, bordes irregulares, variación de color, diámetro mayor de 6 mm y elevación/evolución. Ver figura 1-1. Aunque se debe tener en cuenta cualquier cambio significativo en nevus preexistentes o lesiones en la piel que sugieren una lesión sospechosa de melanoma. Entre los cambios tempranos están el aumento del tamaño de la lesión y cambios en el color. Entre los tardíos están la elevación de la lesión, prurito, presencia de ulceración o

sangrado y de hipopigmentación perilesional, lo que se denomina halo de regresión. (1, 12, 28)

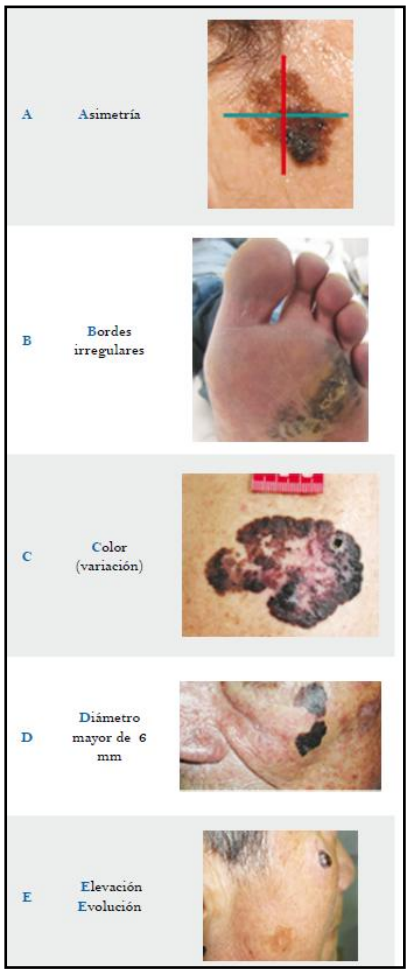

Figura 1-1. Criterios ABCDE para el diagnóstico clínico de melanoma cutáneo. (13)

Las presentaciones clínicas clásicas del melanoma son:

- Melanoma de extensión superficial: Se presenta como una mácula o placa asimétrica de bordes y pigmentación irregular que crece en el transcurso de años y pierde su pigmentación en la fase de crecimiento vertical. Más del 60% de estos melanomas aparecen de novo, y el resto surgen a partir de nevus melanocíticos adquiridos. Se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes entre los 30 y 50 años. (1, 29) Ver figura 1-2.

- Lentigo maligno y lentigo maligno melanoma: El lentigo maligno (melanoma in situ) se localiza en áreas expuestas crónicamente al sol, en personas de edad avanzada, correspondiendo al 15% de los melanomas en cabeza y cuello. La lesión inicial es una mácula asimétrica, parda, de bordes irregulares que aumenta lentamente de tamaño y se oscurece progresivamente. Su fase de crecimiento horizontal puede durar más de 20 años, y luego, aparece un nódulo pigmentado sobre la mácula, lo que corresponde al inicio de la fase de crecimiento vertical y a la evolución del lentigo maligno en lentigo maligno melanoma (microinvasor). Existe una variante, que afortunadamente es rara dada su dificultad diagnóstica, y se presenta como un parche eritematoso o pigmentado, descamativo, que surge espontáneamente o a partir de un lentigo maligno pigmentado previamente tratado, lo que corresponde a un melanoma in situ amelanótico. (30) El riesgo de transformación de lentigo maligno a lentigo maligno melanoma es del 5%. (13, 29) Ver figura 1-3.

- Melanoma nodular: Se presenta como un nódulo de superficie brillante y con coloración uniforme, que puede ser negro o sin pigmento (amelanótico). Es más común en hombres y se localiza principalmente en tronco, cuello y cabeza. Su pronóstico es reservado, debido a que tiene una corta o ausente fase de crecimiento horizontal, con una agresiva fase de crecimiento vertical por lo que en el momento del diagnóstico usualmente tiene un índice de Brewlow profundo. (1, 13) Ver figura 1-4.

- Melanoma lentiginoso acral: Es el cuarto subtipo de melanoma más frecuente correspondiendo a menos del 10% de los melanomas en poblaciones blancas y 60-70% en poblaciones negras. Se localiza en palmas, plantas y lechos ungueales, presentándose como una mácula o placa pigmentada de coloración oscura y bordes irregulares, usualmente ulcerada. Con su detección precoz y tratamiento quirúrgico adecuado se logra la curación hasta en el 90% de los casos con breslow < 1 mm. (2, 31) Ver figura 1-5.

Se subclasifica en melanoma lentiginoso acral palmoplantar y subungueal, cuyo signo más común es la melanoniquia longitudinal y el signo de Hutchinson. Para su diagnóstico clínico es importante tener en cuenta los criterios ABCDE de lesiones pigmentadas de las uñas que son los siguientes:

A: Edad entre la quinta y séptima década de la vida, u origen asiático, africano y americano.

B: Coloración café, ancho de la lesión mayor de 3 mm.

C: Cambios en el lecho o placa ungueal.

D: Dedos comprometidos (principalmente pulgar, seguido de hallux e índice, igualmente un solo dedo más que múltiples dedos) y mano dominante.

E: Extensión hacia el pliegue proximal de la uña. (2, 32, 33)

La variante clínica más frecuente en el mundo es el melanoma de extensión superficial (60-70% de los casos), seguida por el melanoma nodular (15 – 30%) y el melanoma lentiginoso acral (5 – 10%). Sin embargo, la proporción de este último varía según la raza siendo del 2-8% en individuos caucásicos, 70% en raza negra, 45% en asiáticos y 15% en hispanos. (2)

Figura 1-2. Melanoma de extensión superficial. (12)

Figura 1-3. Léntigo maligno. (13)

Figura 1-4. Melanoma nodular. (13)

Figura 1-5. Melanoma lentiginoso acral. (2)

Igualmente existen subtipos clínicos pocos frecuentes que representan menos del 5% de los casos de melanoma cutáneo, entre los que se encuentran los siguientes:

- Melanoma desmoplásico: Se presenta en áreas expuestas al sol, especialmente en cara y cuello en personas de edad avanzada y predominantemente en mujeres con una relación de 2:1. Clínicamente es una masa firme que puede tener o no cambio epidérmico que se confunde con una cicatriz queloide, sin embargo esta lesión no está precedida de trauma. (1, 13)

- Melanoma maligno nevoide: Son lesiones simétricas, bien circunscritas, que semejan nevus tanto clínica como histológicamente. (34)

- Melanoma maligno variante sintetizador de pigmento de origen dérmico: Se caracteriza por la formación prominente de pigmento y su localización en la dermis y tejidos profundos. Existen dos entidades descritas: el melanoma maligno en nevus azul celular y el melanoma animal/equino las cuáles no se asocian con exposición solar. (34)

- Melanoma de desviación mínima: Es un tumor melanocítico con baja presentación de metástasis. Se presenta como nódulos o placas con coloración que va desde rosado hasta negro, localizadas en tronco, con una edad promedio de presentación de 35 años. Frecuentemente se desarrolla sobre nevus preexistentes. (35)

- Melanoma lentiginoso de las mucosas: Es un tumor que se presenta en mucosa oral, nasal, vaginal y perianal cuyo pronóstico es muy pobre debido a que el diagnóstico se hace en estados muy avanzados. (13)

1.5 Diagnóstico

Biopsia:

El diagnóstico definitivo se hace por histopatología. La Academia Americana de Dermatología (American Academy of Dermatology) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan que se realice una biopsia por escisión con márgenes laterales de 1 a 3 mm en todas las lesiones sospechosas de melanoma. Si la sospecha no es alta se puede hacer seguimiento cada 3 meses con dermatoscopia y fotografía, si

se observan cambios en dermatoscopia, se recomienda biopsia. En palmas, plantas, dedos, región subungueal, genitales y áreas con gran riesgo de compromiso cosmético o funcional como la cara y orejas, y en lesiones de gran tamaño donde no sea posible biopsia por escisión con cierre primario, se recomienda biopsia incisional o punch. (1, 12, 13)

En uñas la técnica usada depende de la presencia de signo de Hutchinson, del origen del pigmento en la matriz (proximal o distal), amplitud y localización de la banda pigmentada dentro de la placa ungular. Para melanoniquia de 3-6 mm se recomienda biopsia transversal. Para melanoniquias de menos de 3 mm localizadas en región central de la placa ungular se recomienda biopsia por punch. En melanoniquias localizadas en el tercio lateral de la placa ungular se recomienda biopsia escisional longitudinal. (36)

Si bien el diagnóstico se hace principalmente con biopsia, existen otros métodos que constituyen un apoyo importante en la evaluación de estos pacientes. Entre ellos están:

Dermatoscopia:

Es una técnica no invasiva que utiliza un equipo con luz polarizada y un juego de lentes con aumentos estándares que ayuda a determinar el mejor lugar para hacer la biopsia y hacer una determinación aproximada de la profundidad tumoral. Un meta-análisis con 22 estudios mostró que cuando expertos utilizan la dermatoscopia en lesiones pigmentadas, la sensibilidad diagnóstica alcanza a ser de un 89% con una especificidad del 79%. (1, 18, 37)

Existen algoritmos usados para interpretar los hallazgos dermatoscópicos de las lesiones pigmentadas. El primer paso en todos estos algoritmos es diferenciar entre lesiones melanocíticas benignas y malignas. Los más utilizados y válidos son los análisis por patrón, el ABCD (asimetría, bordes, color y hallazgos dermatoscópicos), el método Menzies y la lista de chequeo de 7 puntos. Recientemente Henning y colaboradores describieron el algoritmo CASH (color, arquitectura, simetría, homogeneidad) y Rao y colegas el ASAP. (38)

- Análisis por patrón:

Es un análisis cualitativo que evalúa el valor diagnóstico de todos los parámetros detectables por dermatoscopia. En un estudio llevado a cabo en 1987, Pehamberger y colegas describieron los patrones dermatoscópicos de las lesiones pigmentadas

melanocíticas y no melanocíticas, y benignas de malignas. Este tipo de análisis es el más usado. (38)

Los criterios usados para diferenciar una lesión melanocítica benigna de una maligna fueron basados en la apariencia general, el patrón de pigmentación, color, red de pigmento, presencia de puntos y glóbulos de pigmento, despigmentación y el margen de la lesión.

La apariencia general de la lesión se basa en la uniformidad o heterogeneidad de la lesión, si se trata de una lesión elevada o deprimida y la textura de su superficie.

El patrón de pigmentación se refiere al color y la intensidad de la pigmentación y patrones específicos de pigmentación como red de pigmento, puntos o glóbulos.

El color se basa en la localización de la melanina en la piel, el negro indicando pigmento en epidermis, marrón claro a oscuro pigmento en unión dermoepidérmica, gris indica pigmento en dermis papilar y azul en dermis reticular.

La red de pigmento es una red sutil compuesta de líneas marrones finas que resultan de la presencia de melanina en la capa basal epidérmica que se proyectan a la superficie cutánea en crestas. Una red de pigmento irregular denota un desorden en las crestas epidérmicas.

Los glóbulos marrones son nidos de melanocitos que contienen melanina en la epidermis inferior. En las lesiones malignas tienen una distribución irregular con diferentes tamaños.

Los puntos negros representan melanina concentrada en las capas cornificadas. En las lesiones malignas se ven en la periferia.

Se habla de despigmentación cuando hay ausencia de pigmento y regresión, esta se encuentra en cualquier localización dentro de la lesión y es irregular.

Las lesiones malignas tienen bordes irregulares y muestran áreas de pigmentación con márgenes abruptos. (38)
Los hallazgos característicos y específicos de melanoma incluyen la presencia de red de pigmento atípica, glóbulos y puntos irregulares de pigmento marrón o negro, estrías y

pigmentación. Otros que se pueden encontrar son el velo azul-grisáceo, vasos polimorfos y lagunas rojas, entre otros. (1)

- Regla del ABCD:

Fue el segundo algoritmo desarrollado. Es un método semicuantitativo en el cuál a cada uno de los criterios se le da un puntaje y luego se aplica una fórmula que ajusta los puntos con factores de conversión generando un score dermatoscópico total (TDS). Las lesiones con TDS menor de 4.75 usualmente son benignas, un TDS entre 4.8 y 5.45 es sugestivo pero no diagnóstico melanoma pero se recomienda hacer escisión o seguimiento dermatoscópico estricto y un TDS mayor de 5.45 es altamente sospechoso de melanoma. (38) Tabla 1-2

La asimetría se determina dividiendo mentalmente la lesión con dos ejes de 90º que maximicen la asimetría, para evaluar la simetría en espejo en términos de contorno, color y estructura. Se da un punto cuando hay asimetría en un eje y 2 puntos si la asimetría es en ambos ejes. (38)

El borde irregular se determina dividiendo la lesión en 8 secciones. El patrón de pigmento en cada borde se evalúa de acuerdo a si hay un límite claro más que un desvanecimiento gradual de la red de pigmento. Los puntos van de 0 a 8 de acuerdo al número de secciones que presenten la demarcación clara. (38)

Los colores que se evalúan son el rojo, blanco, marrón claro, marrón oscuro, azul-grisáceo y negro. A cada color presente se le da un punto, de tal forma que el puntaje va de 1 a 6. (38)

En cuanto a las estructuras dermatoscópicas, el puntaje es basado en la presencia de 5 estructuras específicas que son la red de pigmento, estrías ramificadas, áreas sinestructura, puntos y glóbulos. El puntaje va de 1 a 5.
Blum y colegas simplificaron este sistema demostrando que es equivalente al ABCD completo en sensibilidad y especificidad. El nuevo sistema es el ABC donde se evalúa la asimetría en un solo eje, se habla de bordes bien definidos cuando hay un corte abrupto de la red de pigmento en al menos un cuarto de la lesión y se considera color no homogéneo cuando hay tres o más colores diferentes en la lesión. (38)

Tabla 1-2. Regla ABCD para dermatoscopia. (38)

Criterio	Descripción	Puntaje
(A) Asimetría	0 en lesiones simétricas 1 punto para asimetría en un eje 2 puntos para asimetría en ambos ejes	0-2
(B) Bordes	Un punto para cada octavo de la lesión donde hay un corte abrupto de la red de pigmento en el margen periférico	0-8
(C) Color	Un punto por la presencia de cada color: rojo, blanco, marrón claro, marrón oscuro, azul-grisáceo y negro	1-6
(D) Componentes estructurales dermatoscópicos	Un punto por la presencia de cada hallazgo dermatoscópico específico: red de pigmento, estrías ramificadas, áreas sin estructura, puntos y glóbulos	1-5
Puntaje: **TDS = (A X 1.3) + (B X 0.1) + (C X 0.5) + (D X 0.5)** **TDS < 4.75, usualmente benigno** **TDS 4.8 – 5.45, sugestivo pero no diagnóstico de melanoma** **TDS > 5.45, altamente sospechoso de melanoma**		

- Lista de chequeo de 7 puntos:

Habla de tres criterios mayores y cuatro menores. Siendo los criterios mayores la presencia de red atípica de pigmento, velo azul-grisáceo y patrón vascular atípico, dándose 2 puntos a cada uno. Los criterios menores son: Estrías irregulares, pigmento irregular, glóbulos o puntos de pigmento irregulares y estructuras de regresión, los cuáles aportan un punto cada uno. Una lesión con tres o más puntos se clasifica como melanoma con una sensibilidad del 95%. (38)

- Método Menzies:

Divide las lesiones en dos categorías basados en criterios de asimetría y color, las cuáles son: Lesiones benignas y melanoma. La asimetría se define como asimetría en el patrón de la lesión y no toma el contorno de la lesión en cuenta. El criterio de color no reconoce al blanco como color. Se define una lesión benigna como aquella que muestra un patrón simétrico y sólo tiene un color. Se considera melanoma si la lesión es asimétrica en patrón y hay más de un color con uno o más de los criterios dermatoscópicos de melanoma. Entre estos están incluidos el velo azul-grisáceo, múltiples puntos marrones,

pseudópodos, estrías radiales, despigmentación, glóbulos marrones o negros periféricos, múltiples colores, puntos azul-grisáceos y red atípica y ancha de pigmento. (1, 38)

- Algoritmo CASH:

Es un modelo semicuantitativo dando un puntaje que va de 2 a 17 puntos y un punto de corte de 8 puntos para alcanzar una sensibilidad del 98% y especificidad del 68% para diferenciar el melanoma de nevus melanocíticos o nevus displásicos. Los componentes de este algoritmo son los siguientes:

Color: Los mismos colores del ABCD componen el puntaje de color para el CASH (marrón claro, marrón oscuro, negro, ojo, blanco, azul). El puntaje va de 1 a 6 con un punto para cada color.

Arquitectura: Se refiere a la uniformidad y distribución de las estructuras. En las lesiones benignas la red de pigmento es uniforme tanto en pigmento como en disposición espacial. Se da un puntaje de 0 a 2, con 0 puntos correspondiendo a desorden arquitectural ausente o leve, 1 a desorden moderado y 2 desorden arquitectural marcado.

Simetría: Se evalúa igual que en el ABCD, con un puntaje de 0 a 2 siendo 0 simetría total y 2 asimetría biaxial.

Homogeneidad: Se puntúa en una escala de 1 a 7, dando un punto cada una de las estructuras dermatoscópicas sugestivas de melanoma (red de pigmento, glóbulos o puntos, estrías o pseudópodos, velo azul-grisáceo, estructuras de regresión, manchas y vasos sanguíneos polimorfos). (38)

- Algoritmo ASAP:

Se centra en patrones simples para determinar si una lesión debe ser biopsiada, más que clasificarla como benigna o maligna. Se evalúan patrones benignos, malignos y sospechosos. Las lesiones con patrón desconocido también deben biopsiarse. Los patrones de las lesiones pigmentadas benignas son el reticular, globular, reticuloglobular, marrón homogéneo, azul homogéneo y estrellado y los patrones malignos son el velo azul-grisáceo, patrón vascular irregular, múltiples colores (5-6), regresión, estrías irregulares y puntos o glóbulos irregulares. La presencia de alguno de estos patrones sugiere la necesidad de biopsia de la lesión. (38)

El análisis acerca de la precisión diagnóstica de cada uno se los anteriores algoritmos reporta que el análisis de patrones es el que tiene mayor certeza para predecir atipia

histológica en nevus melanocíticos, con una sensibilidad del 83.7%. La precisión del sistema ABCD es similar al diagnóstico clínico (sensibilidad 56.1%), seguido del algoritmo de 7 puntos (sensibilidad 53.4%). Sin embargo, esa sensibilidad depende del tipo de lesión a analizar y de la experiencia del dermatólogo y nunca reemplazarán el diagnóstico clínico. (38)

Luz de Wood:

Es absorbida por la melanina revelando la distribución anormal de pigmento y permitiendo definir los bordes de la lesión. (13)

Análisis digital de imágenes y diagnóstico computarizado:

Se utilizan programas que documentan cambios clínicos en lesiones pigmentadas, específicamente en los colores, textura, bordes, diámetro, asimetría y área, y compararlos con imágenes previas. (13)

Imágenes multiespectrales y diagnóstico digital:

Se utilizan imágenes tomadas con ondas de diferentes espectros para detallar la profundidad de las lesiones y la distribución de su pigmento. Existen dos sistemas utilizados con este fin: El análisis intracutáneo espectrofotométrico (spectrophotometric intracutaneous analysis, SIA) que reporta una especificidad del 80% y sensibilidad del 83% y el MelaFind, que permite diferenciar con gran exactitud la profundidad del pigmento para determinar el índice de Breslow por medio de una técnica no invasiva, reportando una sensibilidad cercana al 95% y una especificidad del 65 al 85%. (39)

Microscopía con focal láser:

Es un método no invasivo que permite el examen in vivo de la epidermis y dermis papilar con una resolución cercana a la histológica. Las imágenes se reconstruyen en los planos horizontal y vertical produciendo imágenes de las lesiones in vivo que se correlacionan con los cortes histopatológicos. (39)

Ultrasonido:

Puede ayudar a determinar in vivo el espesor y vascularización del melanoma e igualmente ayuda a estimar la infiltración de linfocitos, y determinar la morfología alterada de los folículos pilosos y glándulas sebáceas. Sin embargo, este método imaginológico

no reemplaza la histopatología, pero sí puede ayudar a definir la eficacia del tratamiento. (13, 40)

1.6 Histopatología

Las dificultades diagnósticas a las cuáles se enfrenta el médico con la clínica también pueden encontrarse en la histopatología. Por esta razón se recomienda que el espécimen sea visto por un dermatopatólogo con experiencia en lesiones pigmentadas.

Los criterios histológicos son similares para todas las localizaciones del melanoma maligno, en cuyo desarrollo se han descrito varias fases: En una etapa muy temprana o de proliferación focal, se presentan melanocitos solitarios en la capa basal de la epidermis sin pleomorfismo. En la fase in situ algunos melanocitos solitarios se extienden horizontalmente a lo largo de la capa basal y desarrollan atipias nucleares con cambios de hipercromatismo y pleomorfismo. Algunos melanocitos atípicos ascienden a la capa espinosa y otros forman en la capa basal pequeños nidos de formas y tamaños variables. En la fase de crecimiento radial los melanocitos atípicos se extienden a toda la epidermis y forman nidos confluentes mal delimitados que también pueden rodear los folículos pilosos y los conductos ecrinos. En la fase de crecimiento vertical las células neoplásicas tienen gran capacidad de invasión vascular y linfática y conforman grandes nódulos en la dermis. (2)

Los principales tipos histológicos de melanoma maligno cutáneo son los siguientes:

- Melanoma con componente pagetoide:

Es la forma histopatológica más frecuente en caucásicos. Las células atípicas tienen una distribución caótica individual y en pequeños nidos en todas las capas de la epidermis. La clínica corresponde al melanoma de extensión superficial. (1, 34)

- Melanoma con componente lentiginoso:

Hay proliferación de melanocitos epidérmicos atípicos en la capa basal de la epidermis los cuáles tienen una configuración poligonal, hipercromasía y núcleo angulado. Puede tener compromiso importante de los anexos cutáneos. Predominan en los sitios de exposición solar crónica por lo que se acompañan de elastosis solar. La clínica corresponde al lentigo maligno melanoma y al melanoma lentiginoso acral. (13, 32)

- Melanoma nodular:

Se caracteriza porque desde la fase inicial presenta crecimiento vertical, con ausencia de crecimiento radial. Los melanocitos pueden ser epitelioides, fusiformes, pequeños o una mezcla de ellos. (13)

- Melanoma desmoplásico y neurotrópico:

En los melanomas desmoplásicos las células fusiformes se presentan en fascículos y tienen núcleos con elongaciones serpiginosas. En los neurotrópicos hay infiltración del perineuro y endoneuro por las células con diferente grado de atipia. (34)

Otras variantes menos frecuentes son:

- Melanoma in situ:

Hay proliferación melanocítica intraepidérmica, patrón de crecimiento pobre y melanocitos con atipia uniforme, con patrón de proliferación lentiginoso, pagetoide o mixto. (13)

- Melanoma amelanótico:

Alrededor del 5% de todos los melanomas son amelanóticos. Está compuesto por células atípicas distribuidas en nódulos o nidos donde la melanina está ausente o es muy escasa. (13, 15)

- Melanoma de desviación mínima:

Se presenta como un nódulo expansivo en la dermis papilar o que infiltra la dermis reticular. Las células tienen atipia moderada con escasas o ausentes mitosis, sin mitosis atípicas y ausencia de fibrosis, respuesta inflamatoria, satelitosis, invasión linfática o vascular. (37)

- Melanoma variante sintetizadora de pigmento:

Es un tumor con gran contenido de pigmento con hiperplasia melanocítica intraepidérmica con extensión pagetoide. Tiene baja tasa de mitosis y tendencia a infiltrar anexos cutáneos. (13, 37)

En el reporte histopatológico es indispensable recoger información con significancia pronóstica para el manejo de estos pacientes, la cual actualmente es empleada en la

estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* e incluye los siguientes aspectos, los cuáles serán analizados detenidamente más adelante: (1)

-Tipo de diagnóstico histopatológico
-Grosor del tumor en mm (Breslow)
-Presencia de ulceración
-Número de mitosis por mm2
-Microsatelitosis
-Estado de los márgenes de escisión laterales y profundos
-Fase de crecimiento (horizontal o vertical)
-Nivel de invasión (Clark), especialmente para melanomas delgados de ≤ 1 mm
-Presencia o ausencia de regresión
-Presencia o ausencia de infiltrado denso de linfocitos en el tumor
-Invasión angiolinfática
-Neurotropismo

Respecto a lo anterior, la NCCN recomienda incluir de manera obligatoria en el reporte de patología el índice de Breslow, la presencia de ulceración, tasa mitótica, estado del margen periférico y profundo, presencia de satelitosis y nivel de Clark (principalmente en lesiones con Breslow ≤ 1 mm, opcional para Breslow > 1 mm).

En cuanto a la inmunohistoquímica, la mayoría de melanomas malignos cutáneos primarios no requieren su realización para llegar a un diagnóstico, pero ésta si tiene gran utilidad en el estudio de los subtipos amelanótico, de células fusiformes y metastásico. Sin embargo, ningún anticuerpo permite la diferenciación fidedigna entre una lesión benigna y una maligna por lo que es importante guiarse por las características morfológicas y clínicas del tumor.

Los marcadores más usados son la proteína *S-100*, el *HMB-45* y la *enolasa neuroespecífica*. La proteína S-100 tiene una sensibilidad del 95% para melanoma primario y metastásico, pero tiene baja especificidad. El HMB-45 es un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítope asociado a una glucoproteína premelanosómica que es positivo no sólo en tumores melanocíticos sino también en cáncer de seno y angiolinfomas. (41)

El análisis molecular del primario o las metástasis es importante en pacientes con melanoma metástasico localizadas en zonas de difícil acceso y candidatos a terapia sistémica.

Actualmente, el biomarcador genético pronóstico más promisorio es el oncogen BRAF que codifica para una protein-kinasa serina-treonina y se encuentra en la vía de la MAPK. Se ha reportado mutación en el 33-47% de los melanomas primarios y 41-55% de los melanomas metastásicos, siendo las mutaciones más frecuentes la V600E y V600K. Al parecer los melanomas con mutación BRAF (codón 600) tienen mayor tendencia a formar nidos intraepidérmicos de células tumorales, engrosamiento de la epidermis afectada, bordes clínicamente definidos, células tumorales más grandes, redondas y pigmentadas y edad de presentación menor de 55 años (la edad es un fuerte predictor de estado de mutación BRAF). Se ha prestado especial atención a esta mutación dado que permite identificar los pacientes posibles candidatos para tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK. (1, 10)

La mutación NRAS se identifica en el 15% de las muestras, y la mutación BRAF y NRAS son mutuamente excluyentes. Se ha visto que los pacientes con mutación NRAS Q61 tienen peor pronóstico que los que no la tienen. (10, 42)
En los pacientes con melanoma acral y de mucosas es importante analizar las mutaciones del CKIT dada la posibilidad terapéutica con inhibidores CKIT. (1)

1.7 Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial están incluidas otras lesiones pigmentadas melanocíticas como los nevus melanocíticos congénitos, atípicos y comunes, así como el lentigo solar; lesiones pigmentadas no melanocíticas como las queratosis seborreicas, hemangiomas, y carcinoma basocelular pigmentado, y finalmente otros tumores no pigmentados como los hemangiomas, carcinomas basocelulares y carcinoma escamocelular. (1, 2)

1.8 Estadificación y pronóstico

Cerca del 90% de los melanomas se diagnostican como tumores primarios sin evidencia de metástasis, con una sobrevida a 10 años para este tipo de tumores del 75-85%. (1)
El sistema de clasificación del melanoma aceptado actualmente es el del American Joint Committee on Cancer (2010) el cual hace una clasificación clínica y anatomopatológica en donde *se evalúa únicamente el grosor tumoral, la ulceración y el número de mitosis como los factores pronósticos* que tienen influencia sobre las curvas de supervivencia.
En la nueva clasificación TNM se incluyen las siguientes modificaciones: Tabla 1-3

1. El grado de espesor tumoral: T1 hasta 1 mm, T2 1.01 – 2 mm, T3 2.01 – 4 mm, T4 más de 4 mm.
2. El principal determinante de la T es el espesor tumoral medido en milímetros. El nivel de Clark sólo se utiliza para definir mejor los melanomas T1: T1A sin ulceración y con Clark II/III, T1B con ulceración y nivel de Clark IV/V.
3. La ulceración microscópica se incorpora como un factor pronóstico fundamental del tumor primario.
4. La recidiva local, las micrometástasis y las metástasis en tránsito se clasifican ahora en conjunto como enfermedad regional tipo III porque su pronóstico es similar.
5. El tamaño de los ganglios linfáticos no tiene valor pronóstico y se sustituye por el número de ganglios afectados: N1: 1 ganglio, N2: 2-3 ganglios, N3: 4 o más ganglios, ganglios agregados o metástasis en tránsito con ganglios metastásicos.
6. Los pacientes con LDH elevada se clasifican como M1C pues se considera que tienen una metástasis visceral a distancia.
7. La localización de la metástasis a distancia tiene valor pronóstico. Los estadios se definen: M1A: metástasis en piel distante, subcutáneas o ganglionares, con LDH normal, M1B: metástasis a pulmón con LDH normal, M1C: todas las demás metástasis con LDH normal o elevada. (2, 15, 27)

Se establece una clasificación clínica y una anatomopatológica que definen los estadios de la enfermedad y son las siguientes:

- Clasificación clínica:

En los estadios I y II están los pacientes sin enfermedad metastásica regional ni a distancia. En el estadio III los pacientes con evidencia clínica o radiológica de metástasis

regionales bien sean a ganglios linfáticos, intralinfáticas o metástasis en tránsito. En el estadio IV están los pacientes con metástasis a distancia. (13)

- Clasificación anatomopatológica:

Define mejor los subgrupos pronósticos. En los estadios patológicos I y II están los pacientes sin evidencia de metástasis regional ni a distancia, con base en la ausencia de compromiso tumoral después de hacer examen histopatológico de ganglios linfáticos. En el estadio III los pacientes con evidencia histopatológica de metástasis regionales y en el estadio IV los pacientes con confirmación histológica de metástasis a distancia en uno o más sitios. Las micrometástasis son diagnosticadas por estudio del ganglio centinela o linfadenectomía terapéutica y las macrometástasis son metástasis ganglionares detectables clínicamente y confirmadas por patología. (13)

Tabla 1-3. Sistema de estadiaje TNM para melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (3)

TNM AJCC-NCCN 2010				
Tumor primario (T)				
Tx	Tumor primario no evaluable			
T0	No evidencia de tumor primario			
Tis	Melanoma in situ			
T1	Melanoma con breslow ≤ 1 mm	A: Sin ulceración y mitosis < 1/mm² B: Con ulceración o mitosis ≥ 1/mm²		
T2	Melanoma con breslow 1.01 – 2 mm	A: Sin ulceración B: Con ulceración		
T3	Melanoma con breslow 2.01 – 4 mm	A: Sin ulceración B: Con ulceración		
T4	Melanoma con breslow > 4 mm	A: Sin ulceración B: Con ulceración		
Ganglios linfáticos (N)				
NX	Ganglios no evaluables			
N0	Metástasis no detectadas			
N 1-3	Metástasis regionales	N1	1 GL	A: Macrometástasis B: Micrometástasis
		N2	2-3 GL	A: Macrometástasis B: Micrometástasis C: Metástasis en tránsito sin GL metastásicos
		N3	≥ 4 GL ó conglomerado ganglionar ó	

			metástasis en tránsito con GL metastásicos	
Metástasis a distancia (M)				
M0	Sin metástasis a distancia			
M1a	Metástasis a piel, TCS ó GL a distancia		LDH normal	
M1b	Metástasis a pulmón		LDH normal	
M1c	Metástasis a otros órganos internos ó metástasis a distancia a cualquier sitio con LDH elevada		LDH elevada	

Estadio clínico			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio Ia	T1a	N0	M0
Estadio Ib	T1b T2a	N0	M0
Estadio IIa	T2b T3a	N0	M0
Estadio IIb	T3b T4a	N0	M0
Estadio IIc	T4b	N0	M0
Estadio III	T	≥ N1	M0
Estadio IV	T	Cualquier N	M1
Estadio histopatológico			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio Ia	T1a	N0	M0
Estadio Ib	T1b T2a	N0	M0
Estadio IIa	T2b T3a	N0	M0
Estadio IIb	T3b T4a	N0	M0
Estadio IIc	T4b	N0	M0
Estadio IIIa	T (1-4)a T (1-4)a	N1a N2a	M0
Estadio IIIb	T (1-4)b T (1-4)b T (1-4)a T (1-4)a T (1-4)a	N1a N2a N1b N2b N2c	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIc	T (1-4)b T (1-4)b T (1-4)b Cualquier T	N1b N2b N2c N3	M0 M0 M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

La tasa de supervivencia del melanoma maligno en los diferentes estadios varía de tal forma que en estadío I a 5 años es del 98.5%, en estadío II es del 65.2% y en el estadío III del 15.3%. (2) Tabla 1-4

Tabla 1-4. Estimación de la supervivencia específica en melanoma (15)

Supervivencia estimada para melanoma de acuerdo al sistema de estadiaje del AJCC 2002		
	Supervivencia a 5 años	**Supervivencia a 10 años**
Estadío I (Tumor primario ≤ 1 mm)	93%	85%
Estadío II (Tumor primario > 1 mm)	68%	55%
Estadío III (Metástasis a nodos regionales)	45%	36%
Estadío IV (metástasis sistémicas)	11%	6%

1.9 Factores pronósticos

El pronóstico de un paciente con melanoma cutáneo localizado (estadio I y II) diagnosticado de novo depende principalmente de tres factores, los cuáles fueron confirmados por el análisis de regresión multivariado de cox llevado a cabo por la AJCC con 10233 pacientes con melanoma cutáneo localizado. Estos factores en orden de importancia son: El grosor del tumor primario o índice de Breslow, la tasa mitótica (principalmente para pacientes con Breslow ≤ 1 mm, una tasa mitótica > 6 por mm^2) y la presencia de ulceración. (3) Sin embargo, este análisis reportó otros factores que pueden tener cierto impacto pronóstico, entre los que se encuentran la edad, género, localización del tumor y nivel de Clark. (10)

1.9.1 Indice de Breslow

El índice de Breslow corresponde a la medición del grosor del melanoma desde la parte superior de la capa granulosa hasta donde se observen las células tumorales en profundidad. Si la epidermis está ulcerada la medición debe hacerse del fondo de la ulcera y desde la capa granulosa y se informan dos medidas. (10, 13)

Este factor pronóstico continúa siendo el más importante en los melanomas localizados en estadíos I y II. (14,17, Weide 2013) A medida que este valor aumenta, disminuye la supervivencia a 5 y 10 años por lo que la tasa de sobrevida a 5 años en un paciente sin

ulceración es: para breslow ≤ 1 mm 95%, 1.01 – 2 mm 89%, 2.01 – 4 mm 79% y > 4 mm 67%. Para pacientes con ulceración la tasa de sobrevida a 5 años es: para breslow ≤ 1 mm 91%, 1.01 – 2 mm 77%, 2.01 – 4 mm 63% y > 4 mm 45%. (10, 43)

1.9.2 Conteo de mitosis

La tasa mitótica es un indicador de proliferación tumoral medido como mitosis por mm² el cual se determina identificando el área de la dermis con el mayor número de figuras mitóticas, lo que se denomina “mancha caliente”. Esta medición reemplazó al nivel de Clark como un factor pronóstico para pacientes con melanoma con Breslow ≤ 1 mm y se considera factor pronóstico cuando supera 6 mitosis por mm². (3, 13, 43) El análisis de la AJCC 2008 reveló un peor pronóstico con el aumento de la tasa mitótica. La sobrevida a 5 años es de 97% para < 1 mitosis/mm² y del 60% para más de 20 mitosis/mm² para la enfermedad en estadio I y II. (10)

1.9.3 Ulceración

Se define histológicamente como la combinación de los siguientes hallazgos: defecto en el grosor total de la epidermis (incluyendo ausencia del estrato córneo y membrana basal), evidencia de cambios reactivos (por ejemplo, depósito de fibrina o neutrófilos), y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o un procedimiento quirúrgico reciente. (1)

La presencia de ulceración disminuye la sobrevida en todos los estadios tumorales. Estudios han mostrado que la supervivencia disminuye de un 80% a un 55% en pacientes con ulceración, con un riesgo de morir 2 veces mayor para los que tienen ulceración. (4, 43, 44) Un estudio reciente con 235 pacientes sugiere que el porcentaje de superficie ulcerada tiene una mayor significancia pronóstica. En este estudio el porcentaje de ulceración se determinó comparando el diámetro de la ulceración y el diámetro de la superficie sobre la fase de crecimiento vertical del tumor. En los tumores con menos de 5% de ulceración la sobrevida global fue de 80.7%, mientras que en aquellos con ulceración mayor del 5% fue de 66.7% usando el análisis de regresión univariado de Cox, p = 0.0006. (10)

1.9.4 Edad

Un estudio reciente con 4785 pacientes con melanoma cutáneo focalizado en la edad y el género como factores pronósticos independientes encontró que los pacientes mayores de 65 años tenían una sobrevida a 10 años por la enfermedad del 81,8% comparado con 88,4% de los pacientes menores ($p < 0.001$), con un riesgo de morir 1,45 veces mayor. Esto dado que este grupo etario usualmente tiene lesiones más gruesas (> 1 mm) y ulceradas (9,9% vs 4,7%, $p < 0.001$).
La tasa de metástasis también es mayor, siendo de 21,1% vs 16,3% con $p < 0.05$, con un patrón de metástasis dado por enfermedad en tránsito, seguida de metástasis a ganglios linfáticos regionales. (10, 45)

En un estudio realizado con 17000 pacientes se encontró que cada 10 años de edad se asocia con una disminución de 5 a 10 años en la tasa de supervivencia. La supervivencia a 5 años en pacientes menores de 30 años es del 87% comparado con 71% en mayores de 70 años. (1, 43) Series de casos más pequeñas han reportado mejor pronóstico en pacientes menores de 10 años a pesar de un Breslow mayor, pero la validez de estos resultados es limitada dado el bajo número de pacientes. (10)

1.9.5 Género

Las mujeres tienen un mejor pronóstico en estadíos I y II al parecer porque consultan de forma precoz. Un estudio con 488 pacientes reportó una tasa de supervivencia a 10 años del 86% en mujeres sin enfermedad metastásica comparado con un 68% en hombres con iguales características, y un estudio en Chile con 162 pacientes mostró que los hombres tienen un riesgo de morir 2 veces mayor que las mujeres. (4, 13)

En una publicación con 11774 casos de melanoma se encontró que las mujeres tienen menor riesgo de progresión (HR 0.68, CI 95% 0.62-0.75), metástasis a nodos linfáticos (HR 0.58, CI 95% 0.51-0.65) y metástasis viscerales (HR 0.56, CI 95% 0.49-0.65). En cuanto a las recurrencias, las mujeres se presentan generalmente con enfermedad local (30.5% vs 15.9% $p < 0.001$) y con menor frecuencia con recurrencia en nodos linfáticos regionales (43.8% vs 50.3%, $p < 0.001$) o a distancia (25.6% vs 35.1%, $p < 0.001$). En caso de recaída a distancia, la supervivencia no cambia entre los dos géneros. (10, 27)

1.9.6 Localización anatómica del tumor primario

Los melanomas que se localizan en extremidades excepto manos y pies son de mejor pronóstico comparados con los de cabeza, cuello y tronco. Son localizaciones de alto riesgo: cuero cabelludo, manos, pies, fosa poplítea, cuello, tronco y genitales. Estudios de áreas más específicas han reportado que los pacientes con melanomas localizados en antebrazo y el aspecto anterior del brazo tienen mejor pronóstico que aquellos que se ubican en manos o parte posterior de las extremidades superiores. (27)

Aparentemente la razón por la que los melanomas de tronco tienen peor pronóstico que los de extremidades es la diferencia en el drenaje linfático entre estas dos localizaciones. Un tumor axial puede drenar a nodos linfáticos mediastinales, paraórticos, inguinales o axilares teniendo un patrón de diseminación sistémica mayor que los tumores de extremidades. (27)

Los pacientes con melanoma en cabeza y cuello mueren 1,84 veces más rápido que los de otras localizaciones, usualmente se presentan en personas mayores (edad promedio al diagnóstico 58.8 vs 55.1 años), son tumores más gruesos (0.8 mm vs 0.63 mm), más ulcerados (7% vs 5%) y son más frecuentes en hombres (74% vs 54%). La tasa de supervivencia a 5 y 10 años para los melanomas de cabeza y cuello es de 83.1% y 76.2% respectivamente, comparado con 92.1% y 88.7% para melanomas de otros sitios. (10) Sin embargo, un estudio con 5093 pacientes con melanoma cutáneo primario invasivo encontró que las localizaciones con mayor mortalidad fueron espalda, tórax, miembros superiores, cuello y cuero cabelludo. (4, 27, 43)

1.9.7 Nivel de Clark

Se define de la siguiente manera:

I Melanoma in situ

II Microinvasión, compromiso de unión dermoepidérmica

III Invasión de la dermis papilar en nidos individuales

IV Invasión de la dermis reticular

V Invasión de hipodermis

Este factor ha demostrado tener un mayor valor predictivo de sobrevida en los tumores delgados ≤ 1 mm. (13, 43) La supervivencia a 5 años para melanoma con nivel de Clark II es del 95%, para Clark III es del 80% y para Clark V es del 55%. (4, 46)

Otras variables que en algún momento se consideraron con valor pronóstico son las siguientes:

1.9.8 Subtipo histológico

El melanoma nodular es el de peor pronóstico. Un estudio chileno con 162 pacientes mostró que el riesgo de morir para los pacientes con melanoma nodular y lentiginoso acral es 4 y 3 veces mayor respectivamente, lo que se correlaciona con el mayor índice de Breslow que presentan estos dos subtipos histológicos en el momento del diagnóstico. (4, 13)

Entre las variantes menos frecuentes pero que tienen valor pronóstico vale la pena mencionar el melanoma desmoplásico, del cual existen dos subtipos: Uno “puro”, que es completamente desmoplásico, y uno “mixto” en el cual hay estructuras de melanoma convencional mezcladas con componente desmoplásico. La evidencia sugiere que el pronóstico es mejor para el tipo puro, a pesar de que en el momento del diagnóstico usualmente tiene un grosor tres veces mayor que otros tipos de melanoma. Algunos autores han reportado una mayor sobrevida para pacientes con tumores desmoplásicos comparado con variantes más comunes de melanoma con grosor comparable mientras que otros han encontrado que la sobrevida es similar al ajustar el grosor. (27)

1.9.9 Metástasis

La sobrevida a 10 años en pacientes con metástasis ganglionares microscópicas es de un 63% comparados con un 47% para metástasis macroscópicas. (13) El predictor de supervivencia más importante es el tipo de metástasis en el momento en el que se presenta por primera vez. Los pacientes que se presentan con sólo metástasis local tienen mejor pronóstico que aquellos que se presentan con formas más avanzadas de metástasis. En pacientes con metástasis nodales (estadio III) el número de nodos comprometidos y su estado clínico (palpables o no) son los predictores de sobrevida más importantes, seguidos por la presencia de ulceración en el primario. En estos casos la

NCCN recomienda reportar el número de nodos positivos, total de nodos examinados y la presencia de extensión tumoral extranodal. (47) En el estadio IV el predictor de sobrevida más importante es el sitio de las metástasis, seguido de la elevación de LDH. (3)

1.9.10 Nivel de lactato deshidrogenasa

Es uno de los factores predictores de descenso de supervivencia, correlacionándose estos niveles con el número de metástasis. Un estudio reportó que la elevación de la LDH tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 92% para detectar progresión a estadio IV de melanoma. (13, 43)

1.9.11 Crecimiento radial vs vertical

La progresión tumoral tiene dos fases, una radial y una vertical. Un melanoma en fase de crecimiento radial está confinado a la epidermis (melanoma in situ) o tiene células tumorales aisladas o nidos de células que han alcanzado dermis papilar pero son más pequeños que aquellos en epidermis. Los tumores en esta fase usualmente no muestran actividad mitótica. La fase de crecimiento vertical se caracteriza por la presencia de figuras mitóticas o nidos de células tumorales en la dermis, que son mayores en tamaño que aquellos presentes en epidermis. Se puede considerar que los tumores en fase de crecimiento radial tienen mejor pronóstico, con una sobrevida que alcanza el 100% con un tratamiento adecuado, y con criterio de exclusión para realización de biopsia de ganglio centinela dado que estos tumores no presentan este tipo de metástasis. (27) Sin embargo, en estudios de supervivencia multivariables no se ha demostrado que la fase de progresión tumoral sea un factor pronóstico independiente. (13, 27)

1.9.12 Respuesta inflamatoria

De acuerdo con la descripción de Clark et al se debe considerar como infiltrado inflamatorio asociado al tumor (tumor infiltrating lymphocytes TIL) los linfocitos que bordean la fase de crecimiento vertical del melanoma o que lo infiltran. Se considera que este infiltrado es intenso si infiltra todo el componente invasivo del tumor, o si rodea el margen profundo de la fase vertical. Se define como no intenso si el infiltrado es focal. Se define como ausente si no existe, o si está presente pero no infiltra el tumor. Al parecer los pacientes con infiltrado inflamatorio intenso tienen mejor pronóstico, sin

embargo esto no se ha confirmado completamente dado que carecemos de estudios grandes al respecto. (10, 27)

1.9.13 Microsatelitosis

Se define por la AJCC como cualquier nido discontinuo de células tumorales metastásicas mayores de 0.05 mm de diámetro que están claramente separadas del componente principalmente invasivo del tumor por dermis normal (no fibrosis ni inflamación), por una distancia de al menos 0.3 mm. (48)

Estudios han demostrado que es un factor de mal pronóstico. La sobrevida a 5 años para pacientes con microsatelitosis es del 36% comparado con un 89% para los pacientes sin este hallazgo, asociándose con un mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales. (13, 43)

1.9.14 Invasión vascular

Este término hace referencia a la formación de nuevos microvasos en la dermis, específicamente en la base del melanoma invasivo estando presente principalmente en melanomas con grosor > 1.5 mm. Se relaciona con el inicio de la fase de crecimiento vertical. Existen cuatro patrones de vascularidad tumoral: ausente, disperso, moderado y prominente. La vascularidad prominente tiene un riesgo del 69% de metástasis y del 42% de muerte a 2 años. En melanomas con breslow > 4 mm la presencia de compromiso vascular se asocia con una sobrevida a 5 años del 25% comparada con un 50% cuando no se presenta este compromiso. (13, 43)

Este factor no tiene un uso generalizado debido a la subjetividad de su cálculo lo que genera poca reproductibilidad y faltan estudios que determinen su verdadera utilidad. (43)

Otro concepto es el de angiotropismo, que hace referencia a la presencia de células tumorales que migran con un curso perivascular a lo largo de los vasos sanguíneos pequeños. Hasta ahora se está estudiando para considerarlo un mecanismo de metástasis extravasculares, pero su significancia pronostica no está establecida. (27)

1.9.15 Regresión

Corresponde al reemplazo de tejido tumoral por fibrosis, proliferación linfocítica, degeneración de células de melanoma, presencia de melanófagos y formación de telangiectasias. La incidencia de regresión en tumores ≤ 0.75 mm es del 58% y se ha considerado que una regresión >50% puede tener significancia pronóstica. Sin embargo, este es el factor que más adolece de falta de consenso a todos los niveles, tanto en su descripción como en su utilidad pronóstica. (27, 43)

1.9.16 Atipia celular

En un estudio con 669 pacientes se encontró que los pacientes con melanoma con una marcada atipia presentaban una supervivencia del 40% a los 10 años, comparada con el 60% para los melanomas con una atipia moderada y del 80% para el grupo con atipia ligera, pero este concepto no ha sido validado. (27)

1.9.17 Tipo celular

En general, los melanomas con un tipo celular epitelioide son más susceptibles de desarrollar metástasis. Por el contrario, el tipo celular fusiforme le confiere un mejor pronóstico. (27)

1.9.18 Mutaciones del BRAF

La mutación del gen BRAF es la más frecuentemente encontrada en melanoma la cual ocasiona un incremento en la activación de kinasas y de la señalización mediada por la MAP kinasa que activa el factor de transcripción Brn-3. En un estudio de 38 melanomas metastásicos, la mutación del BRAF se asoció con progresión más lenta de la enfermedad, aunque sin significancia estadística. (43)

1.9.19 Neurotropismo

Hace referencia a la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas. Se ha visto que aumenta el riesgo de recurrencia local sin un papel claro en la aparición de metástasis, pero los datos son limitados al respecto. (10)

1.9.20 Inmunosupresión

En el caso del melanoma en paciente trasplantado bien sea melanoma pre-trasplante o post-trasplante, los datos hasta el momento no tienen significancia estadística. Estudios han mostrado que la sobrevida a 3 años, a pesar del breslow o nivel de Clark es peor en los pacientes con melanoma postransplantados. Los pacientes con VIH y melanoma se comportan como los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Un estudio pequeño con 17 pacientes VIH positivos encontró que la sobrevida global es menor comparada con los pacientes VIH negativos (2.8 vs 6.4 años, p = 0.002). A pesar de esta diferencia en sobrevida, no hay asociación entre el conteo de CD4 y el grosor tumoral en el momento del diagnóstico. Se comprobó un comportamiento más agresivo del tumor con mayor mortalidad en pacientes VIH positivos. (10)

1.9.21 Embarazo

Múltiples revisiones retrospectivas con pocos casos, llevadas a cabo entre 1970 y 1980 reportaron que el melanoma en el embarazo tenía peor pronóstico, sin embargo, al filtrar otras variables se encontró que no existen diferencias significativas en la sobrevida global en melanoma diagnosticado antes, durante y después del embarazo. La recomendación actual de esperar 2 a 3 años para embarazarse después del diagnóstico de melanoma se basa en los datos de recurrencia para todos los pacientes con melanoma, no en datos que indiquen un peor resultado con el embarazo, pero la literatura al respecto es muy limitada. El pronóstico del feto no se ve afectado, a menos que la madre tenga una enfermedad diseminada. En cuanto al riesgo de metástasis en el feto, hay pocos casos reportados acerca de metástasis placentarias. En los casos en los que ocurre metástasis placentarias, se han reportado metástasis a feto en un 25%. (10)

1.10 Evaluación de las metástasis

Los melanomas pueden hacer metástasis bien sea por vía linfática o hematógena. Cerca de dos tercios de las metástasis están confinadas a las áreas de drenaje de ganglios linfáticos regionales. (1)

La American Joint Commission on Cancer define la *metástasis local* como el melanoma que ocurre dentro de los 2 cm de la cicatriz quirúrgica de resección local amplia del tumor

primario con evidencia patológica de resección inicial completa. Hay dos causas de metástasis local en melanoma cutáneo que incluyen: a) persistencia local del tumor primario resultado de una escisión incompleta, el cual se presenta en la cicatriz y usualmente tiene un componente in situ; y b) metástasis local que consiste en la presencia de células tumorales que tienen diseminación por vía linfática o vascular. (18)

Las *metástasis en tránsito* se definen como cualquier lesión localizada a más de 2 cm de la lesión original pero entre ésta y los nodos linfáticos regionales, teniendo una sobrevida a 10 años de 20-40%. (1, 49)

Las *micrometástasis* se identifican en los nodos linfáticos regionales por biopsia de ganglio centinela. En contraste con las *macrometástasis*, éstas no se reconocen clínica ni imaginológicamente. La sobrevida a 10 años en estos pacientes es de un 30 a 70%. (1)

En cuanto a las *metástasis a distancia*, estas se asocian con muy mal pronóstico, disminuyendo la sobrevida global hasta 6 a 9 meses. (1) Los sitios más comunes de metástasis a distancia son piel, tejido celular subcutáneo y nodos linfáticos remotos (42 – 59%), pulmón (18 – 36%), hígado (14 – 20%), cerebro (12 – 20%), hueso (11 – 17%), tracto gastrointestinal (1 – 7%) y otras vísceras (<5%). (18)

Es igualmente importante reconocer que entre un 1 y 12% de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo desarrollarán un segundo melanoma primario (sincrónico o metacrónico). El sincrónico se refiere al diagnóstico de múltiples melanomas al mismo tiempo, mientras que el metacrónico se refiere al diagnóstico de múltiples melanomas en diferentes momentos, usualmente separados por años. Alrededor del 26.2% de los pacientes con melanomas cutáneos múltiples tienen lesiones sincrónicas, mientras que el 73.8% de los casos son metacrónicos. (6, 18)

En cuanto al estudio imaginológico para metástasis a distancia, en pacientes con melanoma estadio I-II la NCCN no recomienda imágenes de rutina para screening, a menos que se necesiten evaluar signos o síntomas específicos. Usualmente en estos pacientes se obtienen hallazgos inespecíficos con alta frecuencia de falsos positivos no relacionados con el melanoma. (3)

En paciente en estadio III con ganglio centinela positivo se debe tener en consideración realizar imágenes de base, cuyo rendimiento para detectar enfermedad metastásica a distancia clínicamente oculta va de un 0.5 a un 3.7%. Los hallazgos verdaderos positivos se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con tumores gruesos ulcerados. En pacientes asintomáticos con nodos clínicamente positivos, el rendimiento de las imágenes de rutina es de un 4 a 16%, aunque la incidencia de hallazgos radiológicos falsamente positivos es significativa. (3)
Para pacientes con ganglios clínicamente positivos, metástasis en tránsito o recurrencia, se recomienda realizar estudios imaginológicos basales de rutina. En cuanto a los pacientes en estadio IV, hay consenso acerca de la importancia de las imágenes de rutina (TAC toracoabdominopélvico, RNM cerebral ó PET/CT). (3)

El PET/CT ha mostrado pobre sensibilidad para detectar enfermedad metastásica a distancia en pacientes con melanoma clínicamente localizado. En pacientes con estadio III tiene mayor utilidad como screening inicial de metástasis, además tiene la ventaja de evaluar áreas que no están incluídas en las TAC de rutina. (3)

1.11 Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico centrado en la lesión primaria y en el territorio ganglionar de drenaje. En el melanoma primario se recomienda que se realice la escisión quirúrgica definitiva con márgenes de seguridad adecuados en las primeras 4 a 6 semanas del diagnóstico. (1, 50)

Los márgenes de 5 cm se consideraron apropiados para todos los melanomas hace tres o cuatro décadas. Actualmente se sabe que no alteran la supervivencia a largo plazo y no disminuyen el porcentaje de metástasis con relación al uso de márgenes más conservadores por lo que el consenso entre las recomendaciones americanas, del reino unido y australianas es que para los tumores in situ el margen de escisión sea de 5 mm, para aquellos con grosor ≤ 2mm, de 10 mm y para los que tienen un breslow > 2 mm se recomienda un margen de 20 mm, sin ninguna clase de terapia adyuvante. (3, 51, 52)

Los melanomas acrales y mucosos son pobremente definidos y usualmente hay discrepancias entre los márgenes clínicamente visibles y los histopatológicos. Por esa

razón, las recurrencias locales son más frecuentes en estos tipos de melanoma, y los márgenes de escisión sugeridos son de 10 mm, o menores si se realiza resección por cirugía micrográfica de Mohs variedad en parafina. (1)

Para melanoma metastásico ha habido pocos progresos en el tratamiento médico debido a la ausencia de terapias sistémicas efectivas. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica confinada a la piel, tejido celular subcutáneo, y nodos linfáticos sobrevivirán 12 meses, mientras que aquellos con compromiso visceral o elevación de LDH tienen una sobrevida media de solo 4 – 6 meses. (15)

Las recurrencias locales y metástasis en tránsito son mejor tratadas con escisión quirúrgica. Para el manejo de múltiples lesiones en extremidad se ha usado como técnica paliativa la perfusión aislada de la extremidad con melfalan ± TNF. En pacientes en estadio III de la enfermedad, con metástasis satélite o en tránsito el procedimiento puede ser curativo. Otras opciones alternas son la crioterapia, láser, electroquimioterapia, IL-2 intralesional, interferón alfa o imiquimod. (1)

La enfermedad metastásica evidente clínicamente en los nodos linfáticos regionales debe tratarse quirúrgicamente con resección completa de nodos regionales. Con este procedimiento 13 – 59% de los pacientes no desarrollarán más metástasis. El papel de la radioterapia adyuvante posoperatoria en ganglios no está claro. (15)

Para las metástasis a distancia, se debe evaluar si es técnicamente posible la remoción quirúrgica completa de las mismas. En dado caso que así fuera, el manejo quirúrgico es la mejor opción terapéutica. Con esta modalidad terapéutica la sobrevida a 5 años puede ser mayor al 20% luego de resección completa de metástasis pulmonares, y 28 – 41% después de resección completa de metástasis gastrointestinales. (1, 15)

Para las metástasis óseas está indicada la radioterapia paliativa, con una tasa de respuesta del 67-85%. La principal indicación es el dolor, la pérdida de estabilidad estructural con riesgo de fractura y la compresión del canal espinal con o sin síntomas neurológicos. (1, 2)

En las metástasis cerebrales el control de los síntomas se puede hacer con dexametasona para disminuir el edema secundario. Con la radioterapia el déficit neurológico puede mejorar en 50-75% de los casos. La cefalea responde a la radioterapia en el 80% de los casos, y el tratamiento de las lesiones individuales con

radiación estereotáxica o cirugía parece prolongar la sobrevida, aunque esto no se ha probado en estudios controlados. (1)

La cirugía micrográfica de Mohs es una técnica ampliamente estudiada en cáncer de piel no melanoma, particularmente en sitios donde la conservación de la mayor cantidad de tejido es vital. Su uso en melanoma se inició en 1937 y no ha sido completamente aceptado, dada la dificultad que representa para la interpretación histológica de la muestra cuando se realiza por congelación. La principal diferencia entre esta técnica y la cirugía convencional consiste en la minimización del sacrificio de tejido sano, generando tasas de curación similares con bajas tasas de recurrencia. Se considera una buena opción terapéutica principalmente para melanomas localizados en áreas con importancia funcional y estética en donde la conservación de tejido es crucial. (50)

En cuanto a la terapia sistémica, la principal indicación es la presencia de metástasis regionales inoperables o metástasis a distancia, lo que equivale a enfermedad en estadio IV. (1)

La quimioterapia adyuvante no ha mostrado ninguna ventaja terapéutica en pacientes con melanoma estadio II y III. Sin embargo, puede generar regresión tumoral y reducción de los síntomas relacionados con la infiltración tumoral. El más ampliamente usado es la *Dacarbazina*, la cual ha mostrado una remisión objetiva de más del 50% de la masa tumoral en el 28.6% de los pacientes. (1)
Otros agentes utilizados como *temozolomida* y *fotemustina* continúan siendo ampliamente usados como terapia sistémica de melanoma metastásico debido a su baja toxicidad y simplicidad de administración y porque terapias combinadas más tóxicas no mejoran la supervivencia. Estos fármacos generan tasas de respuesta de 18 a 24% con respuesta completa en menos del 5% de los casos. (15)
La combinación de citostáticos y citokinas produce un aumento de la tasa de respuesta objetiva de un 12.7 a un 45%, a pesar de que los estudios no han mostrado una mejoría significativa de la sobrevida global. (1)

La única sustancia que ha mostrado hasta el momento influenciar el comportamiento de la enfermedad en ensayos clínicos controlados aleatorizados y que por lo tanto está aprobada para el tratamiento adyuvante del melanoma resecado con alto riesgo de

recurrencia es el *interferón alfa (IFN-α)* el cual tiene diferentes formas como son el interferón alfa-2b (IFNα2b) aprobado en Europa y EEUU; su forma pegilada (PegIFNα2b) en EEUU y Suiza; y el interferón alfa-2a (IFNα2a) en Europa. Análisis con seguimiento de 2.1 – 12.6 años han mostrado una significativa mejoría en la sobrevida libre de metástasis para pacientes tratados con IFN-α a dosis altas, del 10% a 5 años, pero no se ha demostrado beneficio en términos de supervivencia global. Mejora el período libre de recaídas en un 20 – 30% de los pacientes con tumores en estadíos IIB, IIC y III. Sin embargo se ha encontrado poca respuesta en los melanomas metastásicos en estadío IV, con un porcentaje de respuesta del 10 – 15%. (3, 44) Específicamente, el meta-análisis realizado por Mocellin et al muestra que tanto el IFN-α como el PegIFNα2b tienen cierto efecto sobre la supervivencia libre de recurrencia con un HR 0.82 ($p<0.001$), con un beneficio mucho menor sobre la supervivencia global (HR 0.89 $p=0.002$). Sin embargo, no hay evidencia actual acerca de la dosis óptima y duración de la terapia para este agente, aunque se considera que se puede administrar a dosis altas por un año, o como PegIFNα2b por más de 5 años. Tabla 1-5. (2, 15)

La toxicidad generada por el uso de IFN es importante, teniendo en cuenta que el 67% de los pacientes experimentan toxicidad grado 3 durante el curso de la terapia y 9% toxicidad que amenaza la vida. Entre los eventos adversos severos que se han reportado están granulocitopenia y toxicidad hepática. (3) Teniendo en cuenta lo anterior sumado a la ausencia de evidencia de la supervivencia en general, no puede considerarse una terapia adyuvante standard aunque la FDA lo haya aprobado para este propósito. (4)

El mecanismo de acción del IFN-α en melanoma parece deberse a su acción inmunomoduladora, aunque también tiene cierta acción antiproliferativa. Se une a receptores en la superficie celular activando vías de señalización que involucran primariamente la vía JAK-STAT. Estudios genéticos han encontrado que en el melanoma metastásico hay una disfunción inmune relacionada con un defecto en la señalización del IFN en las células T y B la cual se puede corregir parcialmente en los linfocitos de pacientes expuestos crónicamente a altas concentraciones de IFN-α in vitro. Se ha visto que aumenta la presentación de Ag por parte de células dendríticas CD11c+ y linfocitos T CD3+. Además, a altas dosis regula a la alta la vía STAT1 (vía supresora tumoral que restringe el crecimiento a través de una respuesta inmune efectora) y regula a la baja la

vía STAT3 (implicada en progresión tumoral) en las células tumorales, lo cual se relaciona con mayor sobrevida global. (7)

En cuanto al PegIFNα2b, que corresponde a una fórmula de interferón conjugado con polietilenglicol para mejorar la vida libre en circulación y disminuir la inmunogenicidad, fue evaluado por la EORTC aleatorizando 1256 pacientes con melanoma estadio III completamente resecado (Tany, N1-2, M0, sin metástasis en tránsito) para recibir PegIFNα2b vs observación por un período de 5 años. La tasa de sobrevida libre de recaída a 4 años fue significativamente mejor en el grupo de interferón comparado con el grupo de observación (45.6 vs 38.9%). Sin embargo, no se encontró ningún efecto en la sobrevida global. Basados en esto, se aprobó el PegIFNα2b en el 2011 como una opción de terapia adyuvante para pacientes con melanoma con compromiso nodal macro o microscópico. (3) Su perfil de efectos adversos es muy similar al de la forma no pegilada. A largo plazo, se asoció con mejoría en la sobrevida libre de recaída pero no de la supervivencia global. La teoría de que el interferón es más efectivo en pacientes con melanomas ulcerados se está probando en el ensayo clínico de la EORTC 18081, en fase III, que compara el interferón pegilado con observación en pacientes con melanoma primario ulcerado con nodo negativo. (3)

La NCCN recomienda el PegIFNα2b como una alternativa al interferón no pegilado a altas dosis como terapia adyuvante en los pacientes con estadio III y primario completamente resecado, con centinela positivo o nodos clínicamente positivos. Su uso como adyuvante en estadio III con metástasis en tránsito no se ha estudiado en ensayos clínicos prospectivos. (3)

Ambas formas de interferón son recomendación 2B y su uso se debe hacer teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio dado el perfil de toxicidad. (3)

En cuanto a las nuevas terapias para enfermedad avanzada, este campo ha evolucionado rápidamente gracias al desarrollo de nuevos agentes que tienen mayor eficacia que la quimioterapia tradicional. Estas investigaciones se han centrado en dos aspectos: la inmunoterapia y la terapia dirigida contra mutaciones específicas del tumor. (3)

La *IL-2* ha sido aprobada por la FDA a altas dosis intravenosas para tratar el melanoma metastásico, basado en la respuesta duradera que se ha evidenciado en algunos pacientes. Sin embargo, la respuesta promedio es baja (16%) y la toxicidad sistémica es alta (hipotensión, sepsis y falla renal) restringiendo este tratamiento para pacientes e instituciones muy específicas. (15)

El avance en inmunoterapia en cáncer y blancos moleculares en melanoma ha llevado al desarrollo de dos agentes nuevos, el ipilimumab y vemurafenib, los cuáles han mostrado mejorar la sobrevida comparado con la terapia históricamente estándar, en pacientes con melanoma metastásico. (3)

El *ipilimumab* es un anticuerpo monoclonal que se une al CTLA-4 y fue aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico en el 2011. Esa aprobación se basó en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado fase III con 676 pacientes con enfermedad metastásica irresecable que había progresado a pesar del uso de terapia sistémica. (53, 54) Los pacientes recibieron ipilimumab asociado a vacuna con péptido glicoproteína 100 (gp100), ipilimumb sólo ó gp100 sola. La sobrevida global fue significativamente mayor en pacientes que recibieron la combinación (10 meses) o ipilimumab sólo (10.1 meses) comparado con los que recibieron sólo gp100 (6.4 meses). 15 de 23 pacientes que experimentaron respuesta inicial al ipilimumab sin toxicidad y cuya enfermedad subsecuentemente recayó, experimentaron respuesta parcial o estabilidad de la enfermedad al reintroducir el fármaco. Dado que este agente estimula las células T, se asocia con riesgo substancial de reacciones relacionadas con autoinmunidad. (54) Los pacientes con desórdenes autoinmunes subyacentes tienen un riesgo especial de desarrollar este tipo de efecto adverso. (3)
Un segundo estudio fase III llevado a cabo en pacientes con melanoma metastásico no tratado también reportó una sobrevida global mayor en aquellos que recibieron Dacarbazina más ipilimumab comparado con los que recibieron dacarbazina con placebo (11.2 vs 9.1 meses). (55)

Sin embargo, el ipilimumab tiene ciertas limitaciones, como lo es el potencial de toxicidad inmunológica, que la respuesta clínica toma meses para ser aparente y la tasa de respuesta global es menor del 20%. Sin embargo, cuando hay respuesta, esta es perdurable. (3)

Teniendo en cuenta que aproximadamente 45% de los pacientes con melanoma metastásico portan una mutación activadora en la kinasa de señalización intracelular, BRAF, un ensayo clínico aleatorizado en fase III comparó *vemurafenib*, un inhibidor específico de BRAF, con dacarbazina en 675 pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente, y quienes tenían positividad para la mutación V600 del BRAF. El vemurafenib se asoció con mejoría de la sobrevida global y libre de progresión, con un RR de muerte de 0.37 y una $p < 0.001$. A los 6 meses, 84% y 64% de los pacientes estaban vivos en el grupo del vemurafenib y dacarbazina, respectivamente. Los principales efectos adversos fueron cutáneos por lo que se hace necesaria una evaluación periódica por dermatología: 18% de los pacientes presentaron CEC de bajo grado o queratoacantomas que requirieron escisión quirúrgica y un 12% experimentaron reacciones de fotosensibilidad. (56) Basados en estos resultados, el vemurafenib fue aprobado por la FDA en el 2011 para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF, con una respuesta esperada en días a semanas una vez iniciado el medicamento pero que permanece sólo por 5 a 6 meses. (3)

Los avances en la biología molecular han identificado otros blancos terapéuticos y teniendo en cuenta que las mutaciones del KIT (conocidas como c-kit) se han asociado con los melanomas acrales y mucosos y que estos representan el 65% de los melanomas presentes en asiáticos y afroamericanos, se desarrolló el *imatinib*, que es un inhibidor activo tirosin kinasa contra el BCR-ABL, un KIT mutado en tumores estromales gastrointestinales. Un estudio fase II de 43 pacientes con melanoma metastásico con positividad para mutación KIT, encontró una tasa de respuesta global del 23%. Desafortunadamente la mayoría de estas respuestas fueron limitadas en el tiempo. (3, 57)

Tabla 1-5. Esquema de terapia adyuvante con interferón alfa para melanoma

Esquema	Dosis	Frecuencia	Duración	Indicación
Baja dosis	3 millones UI SC	Día 1, 3 y 5 cada semana	18 meses	Estadio II-III
Alta dosis				
Iniciación	20 millones UI/m2 IV en infusión rápida	Día 1-5 cada semana	4 semanas	Estadio III
Mantenimiento	10 millones UI/m2 SC	Día 1, 3 y 5 cada semana	11 meses	Estadio III
Pegilado				
Iniciación	6 µg/Kg SC	Día 1 cada semana	8 semanas	Estadio III
Mantenimiento	3 µg/Kg SC	Día 1 cada semana	Más de 5 años	Estadio III

1.12 Ganglio centinela

El ganglio centinela es el primer ganglio linfático que recibe metástasis de un tumor primario. Su concepto es: el drenaje linfático del sitio del tumor pasa primero a un ganglio "centinela" antes de continuar su paso a otros ganglios regionales. Por lo tanto, el ganglio centinela es el que probablemente contiene células tumorales, y si no se encuentran estas células, es muy poco probable que se encuentren en otros ganglios. (2, 15)

La biopsia de ganglio centinela ha emergido como una importante herramienta cuya principal utilidad consiste en dar un valor pronóstico acerca de recaída y sobrevida con un alto valor predictivo negativo. (58)

Es un procedimiento de estadiaje mínimamente invasivo desarrollado para identificar pacientes con melanoma clínicamente localizado con metástasis subclínicas a nodos linfáticos regionales que tienen riesgo de recurrencia y que podrían ser candidatos para disección completa de nodos linfáticos o terapia sistémica adyuvante. (1, 3)

Un meta-análisis que incluyó 71 estudios, para un total de 25240 pacientes, estimó un riesgo de recurrencia nodal luego de una biopsia de ganglio centinela negativa ≤ 5%. (3)

Sin embargo, la evaluación del ganglio centinela no ha sido bien estandarizada, y el riesgo de resultados falsamente negativos depende de la experiencia quirúrgica y las técnicas histológicas empleadas (número de secciones, uso de H&E, inmunohistoquímica). Varios estudios han mostrado que se alcanza una tasa de detección del 90% cuando se han realizado más de 50 procedimientos, por lo tanto, es importante que este procedimiento se realice en centros de referencia donde se tenga la suficiente experiencia en su realización. (1)

Aunque se sabe que la evaluación del ganglio centinela provee información pronostica importante, no hay evidencia de que la disección completa de ganglios regionales con evidencia de melanoma micrometastásico, mejore la supervivencia. En general no se recomienda biopsia de nodo linfático centinela para melanomas con grosor ≤ 1 mm. (2, 15)

Para melanomas con grosor de 0.76-1 mm el ganglio centinela se debe discutir y considerar teniendo en cuenta que la significancia clínica de un ganglio centinela positivo es modesta. La NCCN en su versión 2013 hace referencia a que en pacientes con melanoma delgado definido como Breslow ≤ 1 mm aparte del grosor tumoral no hay consenso acerca de cuáles se deben considerar hallazgos de alto riesgo. Los factores de riesgo convencionales para tener un ganglio centinela positivo, como ulceración, alta tasa mitótica e invasión linfovascular son muy raras en melanomas ≤ 0.75 mm, luego en estos casos sólo se debe considerar ganglio centinela cuando está presente alguno de estos tres hallazgos. Este procedimiento no se realiza en los pacientes en quienes se han hecho disecciones amplias y colgajos durante la resección inicial del tumor que alteran el drenaje linfático. (3, 59, 60)

En resumen, las indicaciones de ganglio centinela son las siguientes:

-Edad temprana

-En pacientes con estadio IB-IIC su realización es discutiva, pero se debe ofrecer ante la presencia de Breslow ≤ 1 mm con ulceración ó tasa mitótica ≥ 1/mm2; ó la presencia de Breslow > 1 mm

-Todo paciente con estadio III (metástasis en tránsito resecables y solitarias).

En general no se recomienda disección de ganglio linfático en los pacientes con alto riesgo de metástasis y ganglios no palpables. (3)

1.13 Seguimiento

La frecuencia del seguimiento depende de las características del tumor primario, teniendo en cuenta que en todos los tipos de melanoma los primeros cinco años después de la cirugía son los más importantes dado que el 90% de las metástasis ocurren en ese período de tiempo. Los pacientes que han tenido melanoma tienen un mayor riesgo de un segundo melanoma, lo que genera mayor importancia a realizar un seguimiento adecuado. Los que se busca en el seguimiento es identificar la recurrencia tumoral o progresión en el estadio más temprano posible, hacer un diagnóstico temprano de melanomas primarios adicionales (que ocurren en el 10% de los pacientes con melanoma) u otros cánceres de piel no melanoma, ofrecer soporte psicosocial, proveer educación en cuanto a prevención para el paciente y sus parientes de primer grado, y educar al paciente y su familia acerca del autoexamen, el cual debe realizarse mensualmente. Clínicamente se debe incluir realización de anamnesis, examen físico, radiografía de tórax y exámenes de laboratorio (hemograma, LDH, fosfatasa alcalina y aminotransferasas). (1, 2)

Se recomienda hacer el seguimiento en los primeros cinco años de acuerdo al índice de Breslow así: cada 6 meses para las lesiones menores de 1 mm, cada 3 meses para las de 1 mm o más y a los pacientes en estadío IV se les programa el seguimiento en forma individualizada. Después de los cinco años el seguimiento se hace 1 – 2 veces al año.
Teniendo en cuenta que los pacientes mayores, con tumores más gruesos e invasión angiolinfática parecen tener mayor riesgo para metástasis local o en tránsito, estos ameritan estrategias preventivas y deben ser seguidos clínicamente de forma más estrecha para metástasis tempranas. Y, contando con que el riesgo de por vida de padecer un nuevo melanoma es de 4-8% se recomienda hacer seguimiento anual de por vida. (3, 49) Tabla 1-6

Tabla 1-6. Recomendaciones de seguimiento en pacientes con recurrencia por melanoma

Tipo de recurrencia	Intervalo de controles	Vigilancia
Segundo melanoma cutáneo primario	Cada 3 meses por 1 año Cada 6 meses por 4 años	Autoexamen de piel Examen corporal total Fotografía corporal total Dermatoscopia
Cáncer de piel no melanoma	Cada 6 meses por 1 año Cada año por 4 años	Autoexamen de piel Examen corporal total Fotografía corporal total Dermatoscopia
Persistencia local	Cada 3 meses por 1 año Cada 6 meses por 4 años Luego cada año	Inspección visual Lámpara de Wood Dermatoscopia Palpación
Metástasis local	Cada 3 meses por 1 año Cada 6 meses por 4 años Luego cada año	Inspección visual Lámpara de Wood Dermatoscopia Palpación
Enfermedad regional y a distancia	Cada 3 meses por 1 año Cada 6 meses por 4 años Luego cada año	Revisión por sistemas Examen corporal total

1.14 Prevención

Debido al cambio climático global y a la exposición solar, tanto ocupacional como recreativa, el cáncer de piel melanoma y no melanoma está en aumento, lo que hace necesaria la implementación de campañas educativas a la población general sobre los hábitos de vida saludable, el uso de las medidas de protección solar, el autoexamen de piel y la oportuna consulta al dermatólogo.

Las medidas de prevención primaria incluyen el evitar la exposición solar en la horas de mayor irradiación ultravioleta, el uso de sombrero, gafas y manga larga, y la aplicación adecuada del protector solar. En general la protección física de la exposición solar se acepta como el elemento más importante para reducir el riesgo de melanoma. Cuando no está disponible la pantalla, la ropa con fotoprotección y los sombreros son una opción. Se debe evitar la exposición en horas pico de intensidad solar y prevenir las quemaduras solares. Estas medidas son especialmente importantes en niños y adolescentes. (12, 15) Las medidas de prevención secundaria están dirigidas a la población por medio de campañas educativas y de detección precoz.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Conocer las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno en una población de la Clínica Universitaria Colombia.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de melanoma maligno diagnosticado en una población de afiliados a Sanitas EPS.

- Describir las características del melanoma maligno en cuanto a su localización, distribución por edad y sexo.

- Conocer los tipos histológicos más frecuentes de melanoma maligno.

- Determinar la prevalencia de los factores de riesgo histopatológicos de melanoma maligno en el momento del diagnóstico.

- Comparar el resultado del diagnóstico histopatológico con el diagnóstico clínico.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal.

3.2 Población y muestra

La población corresponde a los afiliados a Sanitas EPS, incluyendo todos los casos de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo primario confirmado por patología captados en la Clínica Universitaria Colombia entre Enero del 2009 y Diciembre del 2011.

Se excluyeron los pacientes sin estudio de lesiones por patología.

3.3 Matriz de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO	CODIFICACIÓN
Diagnóstico histopatológico de melanoma	Diagnóstico hecho por especialista en patología usando microscopía.	Cualitativa Escala nominal	Si/No
Diagnóstico clínico de melanoma	Diagnóstico reportado por el dermatólogo que remite.	Cualitativa Escala nominal politómica	Melanoma, nevo atípico, carcinoma basocelular, lentigo solar, nevo melanocítico, nevo azul, granuloma telangiectásico
Antecedente de melanoma	Dato tomado del reporte de patología.	Cualitativa Escala nominal	Si/No
Sexo	Condición genotípica que distingue al macho y a la hembra del humano. Dato	Cualitativa Escala nominal	Hombre/Mujer

	tomado del reporte de patología.		
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de evaluación clínica. La diferencia de las dos fechas se redondea en años.	Cuantitativa Escala de razón, discreta	Años cumplidos
Localización	Sitio del cuerpo donde se ubica la lesión sospechosa de melanoma.	Cualitativa Escala nominal	(Según localización anatómica)
Subtipo histológico	Tipo histológico de melanoma según el Colegio Americano de Patólogos (College of American Pathologists)	Cualitativa Escala nominal	Melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma, melanoma lentiginoso acral, melanoma desmoplásico, melanoma surgiendo a partir de nevus azul, melanoma surgiendo a partir de nevus congénito gigante, melanoma en la niñez, melanoma nevoide, melanoma persistente
Indice de Breslow	En los melanomas no ulcerados se calcula midiendo la distancia entre la granulosa hasta la última célula tumoral y en los ulcerados desde la base de la úlcera hasta la última célula tumoral en profundidad.	Cuantitativa Escala de razón	Mm
Nivel de Clark	Según la capa de la piel comprometida por células tumorales (epidermis, dermis papilar, dermis reticular o tejido celular subcutáneo).	Cualitativa Escala ordinal	I, II, III, IV, V
Ulceración	Presencia o ausencia de ulceración en la muestra de patología.	Cualitativa Escala nominal	Presente/Ausente
Mitosis por mm^2	Conteo de mitosis por mm^2 en la observación microscópica, tomado del reporte de patología.	Cuantitativa Escala de razón	Mitosis por mm^2

Satelitosis	Presencia o ausencia de nódulos conformados por células tumorales, mayores de 0.05 mm en la dermis e hipodermis, separados del tumor principal por colágeno dérmico reticular normal o grasa subcutánea, tomado del reporte de patología	Cualitativa Escala nominal	Presente/Ausente
Invasión angiolinfática	Presencia o ausencia de invasión angiolinfática en la muestra de patología, tomado del reporte de patología	Cualitativa Escala nominal	Presente/Ausente

3.4 Procedimientos de recolección de datos

Se revisará la base de datos del laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia-SANITAS correspondiente a los años 2009 a 2011.

Se llenará un formato de recolección con las variables de interés para ser codificadas y digitadas en una nueva base por duplicado.

3.5 Procesamiento y análisis de los datos

Las bases doblemente digitadas serán procesadas y validadas con el software Stata™ Versión 11.

Análisis descriptivo: Se utilizarán medidas de tendencia central y variabilidad para describir las características de la población de estudio. Las variables continuas con distribución no paramétrica utilizarán como medida de tendencia central la mediana. Las variables nominales y ordinales se expresarán como proporciones.

Se utilizarán como métodos estadísticos para establecer asociaciones entre grupos: la prueba de $chí^2$ en las variables nominales, no corregido para poblaciones en las celdas de cuadros de contingencia de dimensiones 2x2 mayores de 5 y el test exacto de Fischer para celdas con menos de 5 individuos. La prueba de la t de Student en las variables paramétricas de dos categorías y el test de ANOVA para categorías múltiples. El nivel de significancia será de 0,05. Para el manejo estadístico de los datos se utilizara el programa Stata™ Versión 10.0.

3.6 Consideraciones éticas

Por tratarse de un estudio descriptivo, observacional en donde no habrá intervención alguna sobre los pacientes, la investigación que se realizará no representa ningún riesgo. Se conservará el anonimato de cada uno de los pacientes, y no se hace necesaria la toma de consentimiento informado por escrito. Los datos recolectados serán de absoluta confiabilidad y solo se usarán con fines científicos; esta investigación se hará de acuerdo con las normas éticas establecidas para la investigación en seres humanos, según el Código de Nuremberg, la Convención de Helsinki y según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la Protección social de la República de Colombia, se clasifica como investigación sin riesgo.

La recolección de la información se hará solo a partir de la aprobación del comité de ética en investigación institucional.

4. Resultados

Análisis Univariado

Se analizaron 119 casos de melanoma maligno cutáneo primario contra 250 casos con diagnósticos diferenciales de melanoma todos confirmados por histopatología, que tuvieran en la remisión de la muestra la impresión diagnóstica clínica hecha por dermatólogo; para un total de 369 individuos, 211 mujeres, 158 Hombres (Figura 4-1). La edad de los pacientes estuvo entre los 14 y los 86 años, con un promedio de 56 ± 18 años.

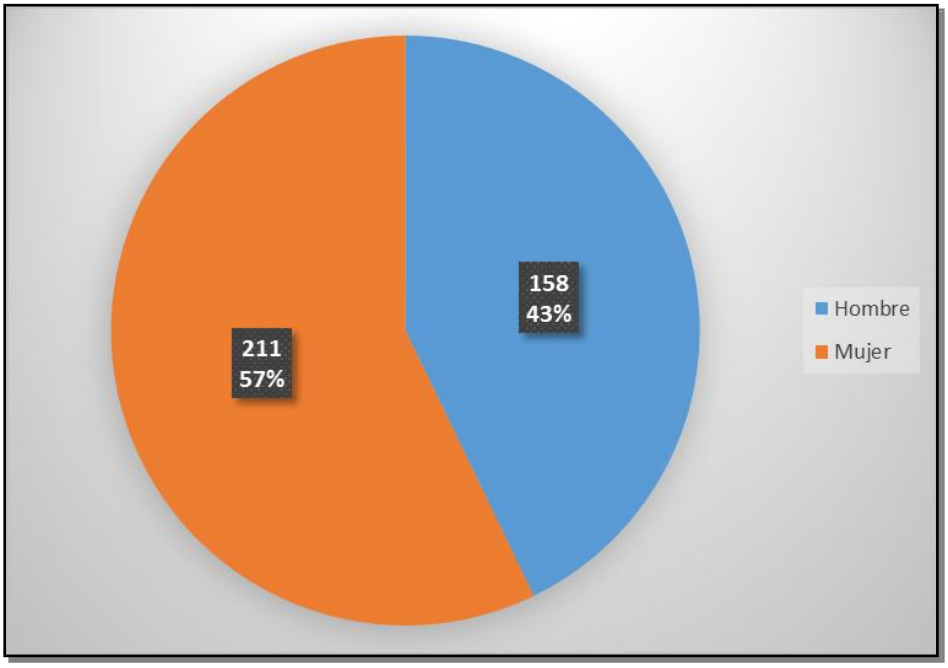

Figura 4-1. Distribución de los casos y diagnósticos diferenciales por sexo.

La sospecha clínica de melanoma se presentó en 114 individuos.

Dentro de los pacientes con sospecha clínica de melanoma, los diagnósticos más frecuentes fueron el melanoma y el lentigo maligno, que comprendían el 57% del total de sospechas diagnósticas. (Tabla 4-1)

Tabla 4-1. Diagnósticos clínicos de melanoma en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Diagnóstico clínico	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Melanoma	43	37,72	37,72
Léntigo maligno	22	19,3	57,02
Léntigo solar vs léntigo maligno	9	7,89	64,91
Melanoma in situ	9	7,89	72,81
Melanoma lentiginoso acral	6	5,26	78,07
Nevo atípico vs melanoma	6	5,26	83,33
Nevus azul vs melanoma	3	2,63	85,96
Nevo congénito vs melanoma	2	1,75	87,72
Carcinoma escamocelular vs melanoma	1	0,88	88,6
Léntigo solar vs Melanoma	1	0,88	89,47
Melanoma mucoso	1	0,88	90,35
Melanoma recidivante	1	0,88	91,23
Melanoma vs Carcinoma basocelular	1	0,88	92,11
Metástasis de melanoma	1	0,88	92,98
Mácula melanótica vs melanoma	1	0,88	93,86
Nevo adquirido vs melanoma	1	0,88	94,74
Nevo atípico vs léntigo maligno	1	0,88	95,61
Nevo vs melanoma	1	0,88	96,49
Nevus azul vs léntigo maligno	1	0,88	97,37
Poroma vs Granuloma piógeno vs melanoma	1	0,88	98,25
Queratosis actínica irritada vs Léntigo	1	0,88	99,12
Queratosis seborreica vs melanoma	1	0,88	100
Total	**114**	**100**	

La localización más frecuente de estas lesiones fue cabeza y cuello, específicamente mejilla y nariz, seguido de las extremidades (pie y brazo).

Entre los casos confirmados por patología de melanoma maligno cutáneo primario se encontró un ligero predominio en hombres (60 casos, 50,42% de todos los confirmados) con una edad promedio al momento del diagnóstico de 66 años y un intervalo de 18 a 91

años. (Tabla 4-2 y 4-3) La localización más frecuente fue cabeza y cuello con 59 casos, con predominio en mejilla y nariz, seguido de extremidades inferiores. Los genitales fueron la localización menos frecuente (un solo caso de melanoma en vulva). (Tabla 4-4 y Figura 4-2)

Tabla 4-2. Distribución por sexo de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Sexo	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Mujer	59	49,58	49,58
Hombre	60	50,42	100
Total	**119**	**100**	

Tabla 4-3. Distribución por edad de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Variable	Número de casos	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	119	66	13,50581	18	91

Tabla 4-4. Localización de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Localización	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cabeza y cuello	59	50,86	50,86
Tronco	9	7,76	58,62
Extremidades	47	40,52	99,14
Genitales	1	0,86	100,00
Total	**116**	**100**	

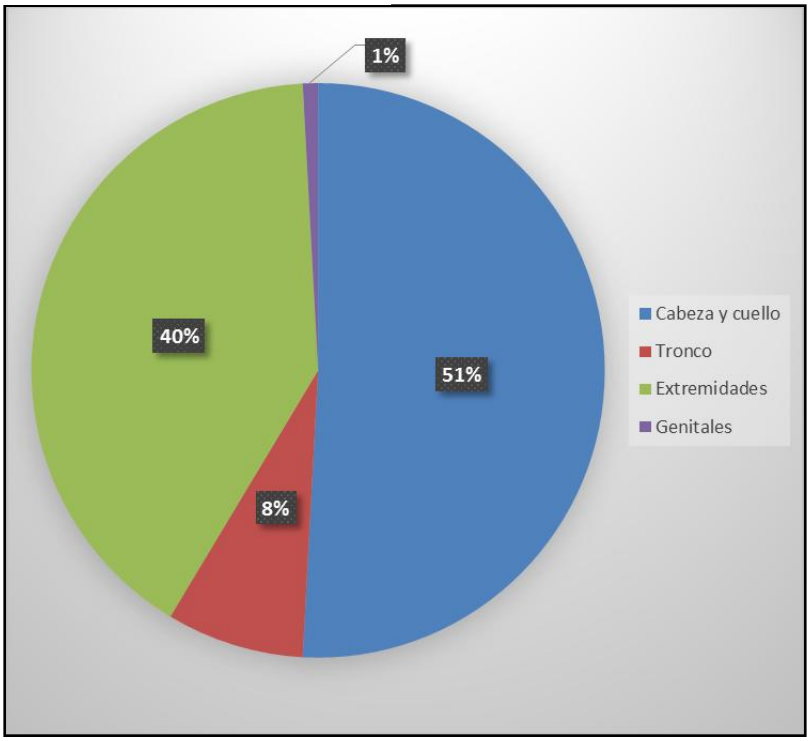

Figura 4-2. Localización de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Características de los tumores confirmados por patología

En cuanto al diagnóstico histopatológico, dentro de las muestras confirmadas de melanoma, el principal tipo histológico fue el lentigo maligno (54 casos, 45% de todos los melanomas confirmados) y el melanoma lentiginoso acral (25 casos, 21% de todos los melanomas confirmados). Los nodulares fueron la variedad menos frecuente. Llama la atención la proporción de melanomas no clasificados (7,6%). (Figura 4-3)

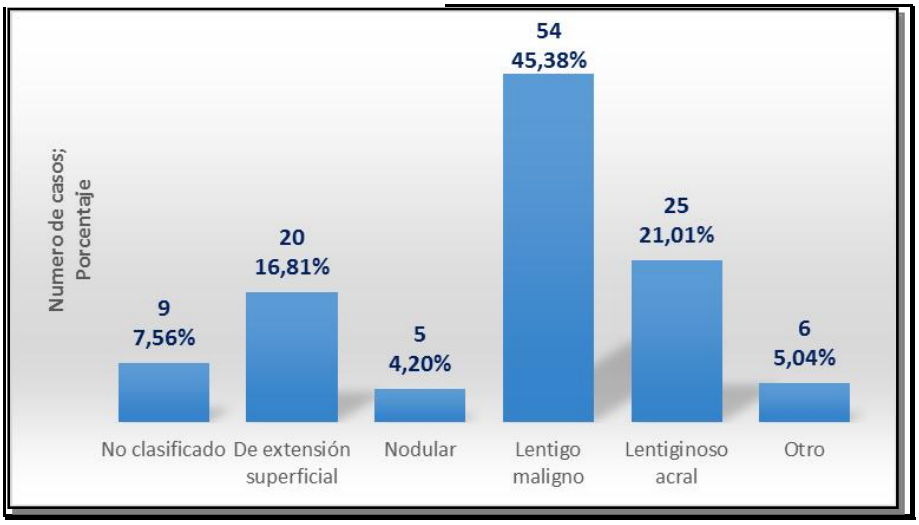

Figura 4-3. Resultado histopatológico de los 119 melanomas confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

1) Nódulos satélites macroscópicos:

En lo referente a la presencia o ausencia de nódulos satélites macroscópicos, el mayor porcentaje de los casos fueron reportados como indeterminados (107 casos, 98,15% de todos los confirmados) y el menor porcentaje tuvieron nódulos satélites macroscópicos presentes (2 casos, 1,83% de todos los confirmados).

2) Índice de Breslow

Respecto al índice de Breslow, entre las muestras con diagnóstico de melanoma maligno primario confirmado por patología, el mayor porcentaje de estas correspondieron a Breslow de 1 mm (59 casos, 71,95% de todos los confirmados) y el menor a Breslow de 4 mm (4 casos, 4,88% de todos los confirmados). (Tabla 4-5 y Figura 4-4)

Tabla 4-5. Índice de Breslow de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Breslow (mm)	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	59	71,95	71,95
2	9	10,98	82,93
3	10	12,2	95,12
4	4	4,88	100
Total	**82**	**100**	

***No incluye casos con lentigo maligno**

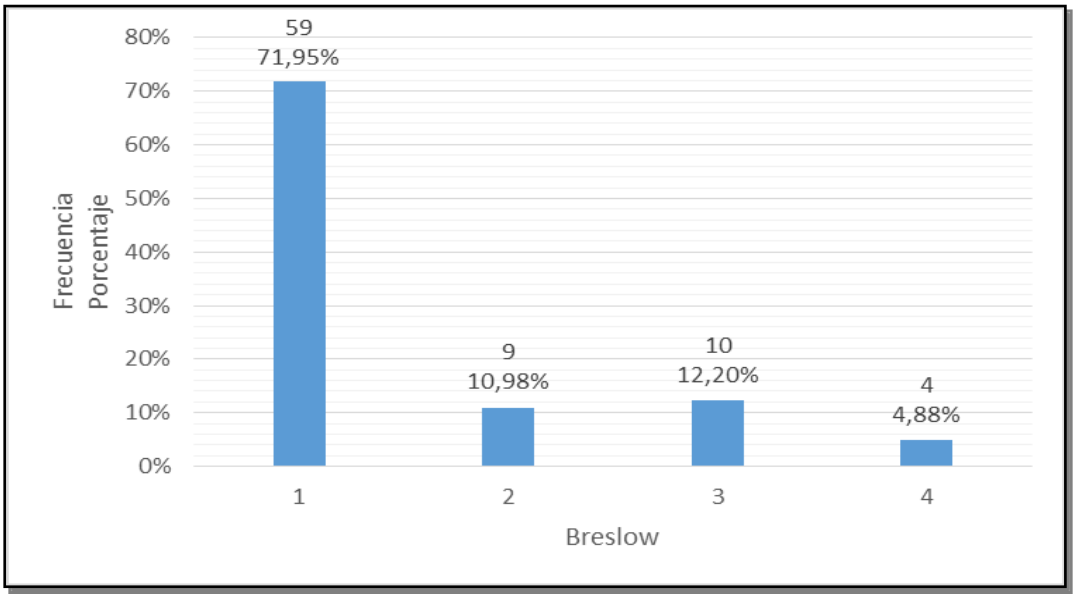

Figura 4-4. Índice de Breslow de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

3) Nivel de Clark

En el análisis del nivel de Clark entre las muestras con diagnóstico de melanoma maligno primario confirmado por patología, se encontró que el mayor porcentaje de estas correspondieron a Clark I (78 casos, 67,83% de todos los confirmados) y el menor a Clark V (1 caso, 0,87% de todos los confirmados). (Tabla 4-6 y Figura 4-5)

Tabla 4-6. Nivel de Clark de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Nivel de Clark	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	78	67,83	67,83
2	6	5,22	73,04
3	9	7,83	80,87
4	21	18,26	99,13
5	1	0,87	100
Total	**115**	**100**	

***Se excluyeron 4 casos sin dato sobre nivel de Clark**

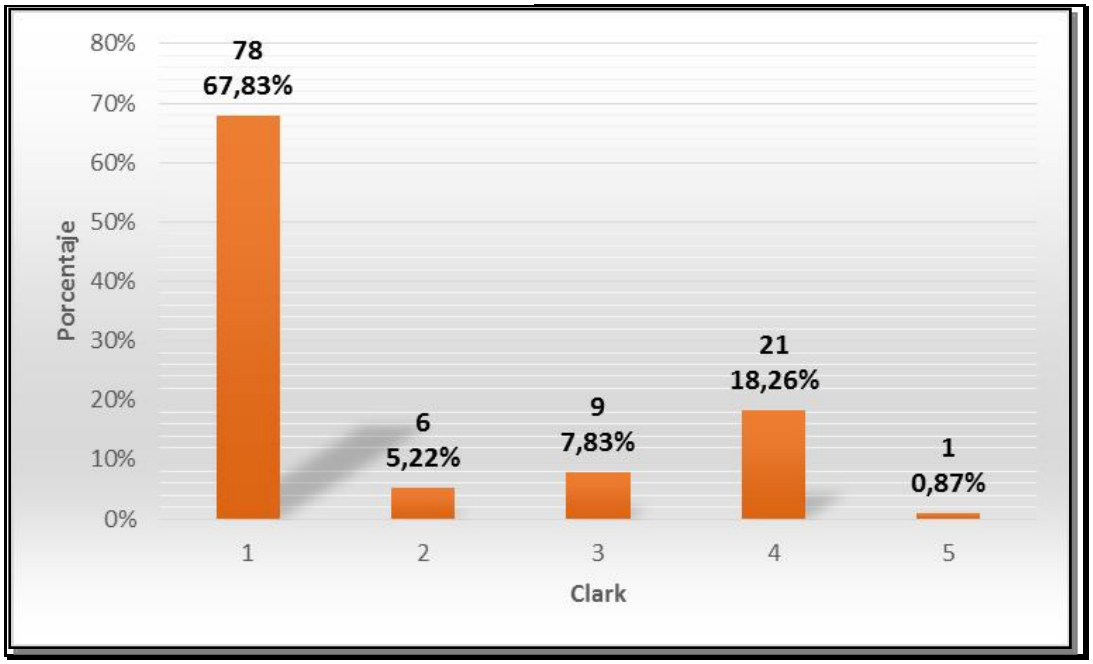

Figura 4-5. Nivel de Clark de los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

4) Ulceración

En cuanto a la presencia o ausencia de ulceración entre el total de casos de melanoma cutáneo primario confirmado por patología, llama la atención que en el mayor porcentaje de las muestras la ulceración fue indeterminada (73 casos, 61,34% de todos los confirmados) y el menor porcentaje correspondió a los casos con ulceración presente (9 casos, 7,56% de todos los confirmados). (Tabla 4-7 y Figura 4-6)

Tabla 4-7. Ulceración en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Ulceración	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Indeterminada	73	61,34	61,34
No identificada	37	31,09	92,44
Presente	9	7,56	100
Total	**119**	**100**	

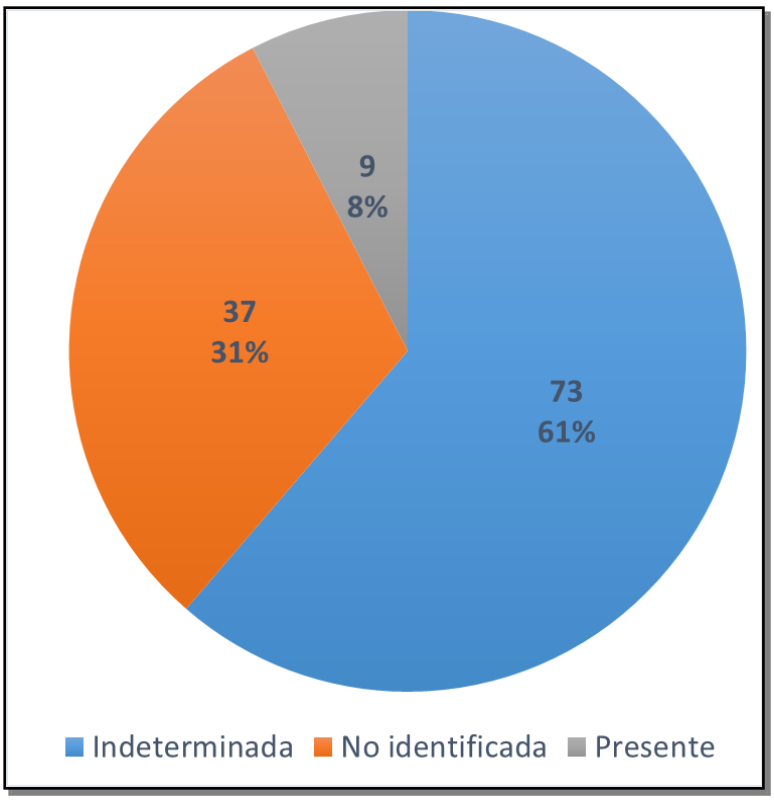

Figura 4-6. Ulceración en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

5) Márgenes periféricos:

En el análisis de los márgenes periféricos se obtuvo que el mayor porcentaje de los casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología correspondieron a tumores in situ, con igual distribución en cuanto a presencia y ausencia de compromiso de los márgenes (20 casos, 27,78% de todos los confirmados para ambos casos). Respecto a los tumores invasores, el menor porcentaje de éstos y del total de muestras analizadas, reportó márgenes periféricos sin compromiso tumoral (14 casos, 19,44% de todos los confirmados). (Tabla 4-8 y Figura 4-7)

Tabla 4-8. Estado de los márgenes periféricos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Márgenes periféricos	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
In situ sin compromiso de márgenes periféricos	20	27,78	27,78
In situ con compromiso de márgenes periféricos	20	27,78	55,56
Invasor sin compromiso de márgenes periféricos	14	19,44	75
Invasor con compromiso de márgenes periféricos	18	25	100
Total	**72**	**100**	

***47 registros sin dato sobre presencia o ausencia de márgenes periféricos.**

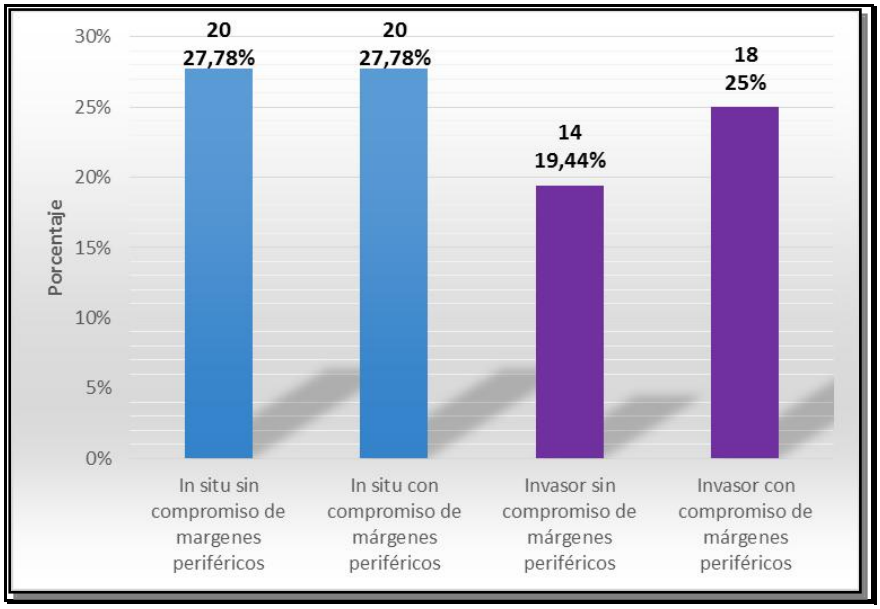

Figura 4-7. Estado de los márgenes periféricos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

6) Márgenes profundos:

En cuanto al estado de los márgenes profundos se encontró que el mayor porcentaje de los casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología no tuvieron los márgenes profundos comprometidos (60 casos, 77,92% de todos los confirmados) y el

menor porcentaje sí los tuvo (17 casos, 22,08% de los confirmados). (Tabla 4-9 y Figura 4-8)

Tabla 4-9. Estado de los márgenes profundos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Márgenes profundos	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No comprometidos	60	77,92	77,92
Comprometidos por melanoma invasor	17	22,08	100
Total	**77**	**100**	

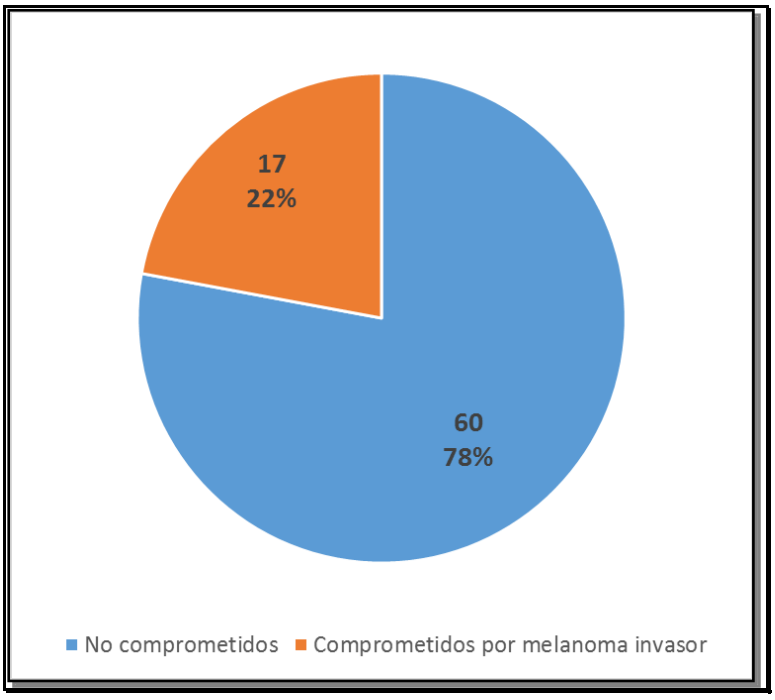

Figura 4-8. Estado de los márgenes profundos en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

7) Índice mitótico por mm²:

En el análisis del índice mitótico entre las muestras con diagnóstico de melanoma maligno primario confirmado por patología, se encontró que todos los casos con reporte de este factor tuvieron un número menor o igual a 6 mitosis por milímetro cuadrado (31

casos, 100% de todos los confirmados). El resto de casos no tenían reporte de índice mitótico. (Tabla 4-10)

Tabla 4-10. Índice mitótico en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Índice mitótico	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menor o igual a 6 por mm²	31	100	100
Total	**31**	**100**	

8) Microsatelitosis:

Respecto a la identificación de microsatelitosis en los casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología el mayor porcentaje tuvo microsatelitosis indeterminada (103 casos, 88,03% de los confirmados) y el menor porcentaje reportó presencia de la misma (2 casos, 1,71% de todos los confirmados). (Tabla 4-11 y Figura 4-9)

Tabla 4-11. Microsatelitosis en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Microsatelitosis	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No identificada	12	10,26	10,26
Presente	2	1,71	11,97
Indeterminada	103	88,03	100
Total	**117**	**100**	

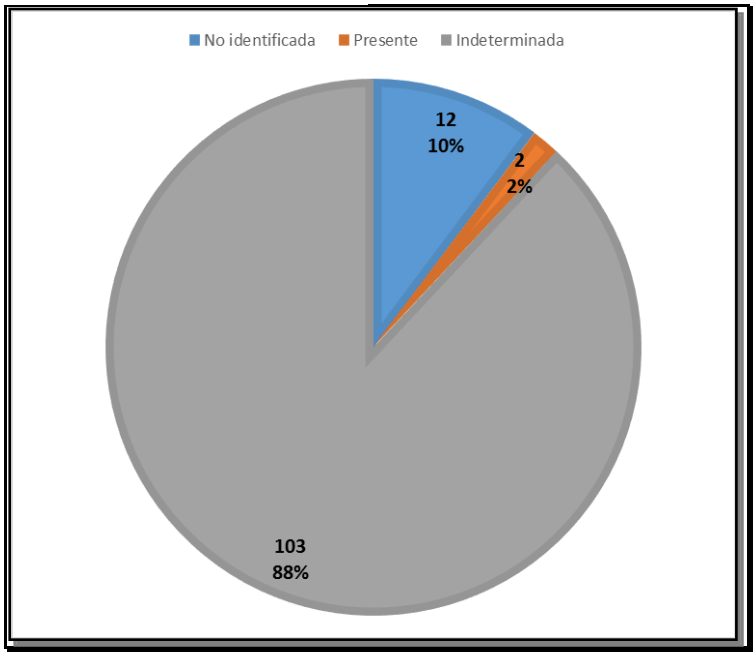

Figura 4-9. Microsatelitosis en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

9) Invasión angiolinfática:

En lo referente a invasión angiolinfática, el mayor porcentaje de los casos confirmados no tuvo invasión (88 casos, 73,95% de todos los confirmados), el porcentaje restante correspondió a invasión indeterminada y llama la atención que ningún caso tuvo reporte de invasión angiolinfática. (Tabla 4-12)

Tabla 4-12. Invasión angiolinfática en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Invasión angiolinfática	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No identificada	88	73,95	73,95
Indeterminada	31	26,05	100
Total	**119**	**100**	

10) Invasión perineural:

En cuanto a invasión perineural, en el mayor porcentaje de los casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología no se detectó invasión (87 casos, 73,11% de todos los confirmados), el porcentaje restante correspondió a invasión indeterminada y llama la atención que en ningún caso se detectó invasión perineural. (Tabla 4-13)

Tabla 4-13. Invasión perineural en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Invasión perineural	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No identificada	87	73,11	73,11
Indeterminada	32	26,89	100
Total	**119**	**100**	

11) Infiltrado linfocítico:

El análisis del infiltrado linfocítico informó que el mayor porcentaje de los casos con diagnóstico confirmado por patología de melanoma cutáneo primario tuvieron un infiltrado linfocítico leve (29 casos, 60,42% de todos los confirmados) y el menor porcentaje correspondió a las muestras con infiltrado abundante (8 casos, 16,67% de todos los confirmados). (Tabla 4-14)

Tabla 4-14. Infiltrado linfocítico en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Infiltrado linfocítico	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No identificado	11	22,92	22,92
Leve	29	60,42	83,33
Abundante	8	16,67	100
Total	**48**	**100**	

12) Regresión tumoral:

En cuanto a la presencia de regresión tumoral, ésta sólo fue reportada en 23 pacientes, de los cuáles el mayor porcentaje presentó ausencia de regresión tumoral (21 casos,

91,3% de todos los confirmados) y 2 casos tuvieron regresión identificada de menos del 75% de la lesión (8,7% de todos los confirmados). (Tabla 4-15)

Tabla 4-15. Regresión tumoral en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Regresión tumoral	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No identificada	21	91,3	91,3
< 75% de la lesión	2	8,7	100
Total	**23**	**100**	

13) Fase de crecimiento:

El análisis de la fase de crecimiento reportó un predominio de crecimiento radial (75 casos, 63,03% de todos los confirmados) seguida del crecimiento vertical (35 casos, 29,41% de todos los confirmados). (Tabla 4-16)

Tabla 4-16. Fase de crecimiento en los 119 casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011.

Fase de crecimiento	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Radial	75	63,03	63,03
Vertical	35	29,41	92,44
Indeterminada	9	7,56	100
Total	**119**	**100**	**100**

Respecto al antecedente de melanoma, no fue posible recuperar esta información dado que no se encontró disponible en ningún reporte de patología.

Análisis Bivariado

Análisis bivariado de la edad y sexo según diagnóstico histopatológico

El promedio de edad fue mayor en los pacientes con melanoma, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$). El promedio de edad en los pacientes con diagnóstico de melanoma confirmado por patología fue de 66 años (18-91 años) y en el grupo de pacientes sin melanoma fue de 51 años (10-87 años).

Se encontró asociación entre el diagnostico de melanoma y el sexo, ya que la razón de masculinidad en los casos era mayor que en los controles, con un OR de 1,58 y una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$).

Análisis de la sospecha clínica versus resultado histopatológico

Se tomaron para cada caso sospechoso clínicamente, 3 controles, entre todos los individuos con diagnósticos diferenciales de melanoma, para una prevalencia en el estudio de 33% de melanoma confirmado.

La sensibilidad de la prueba muestra que el diagnóstico clínico es capaz de detectar como *positivos* al 75,4% de los pacientes con melanoma confirmado (IC95% 66,6 – 82,9). La especificidad mostró que la prueba (el diagnóstico clínico) es capaz de identificar como *negativos* al 89% (IC95% 85,3 – 93,3) de los pacientes sin melanoma.

La probabilidad de que un diagnóstico clínico realmente corresponda a un melanoma (Valor predictivo positivo) es de 78%; así mismo, la probabilidad de que el diagnóstico clínico diferente al melanoma realmente sea un paciente sin melanoma, fue de 88,4% (Valor predictivo negativo).

El área bajo la curva ROC fue de 0.83, lo cual muestra una buena capacidad discriminatoria del diagnóstico clínico, indicando que existe un 83% de probabilidad de que el diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que el de una persona sana escogida al azar. (61) (Figura 4-10)

La probabilidad de tener melanoma versus no tenerlo, teniendo una sospecha clínica de melanoma (Likelihood ratio positivo) fue de 7.39. Esto indica que es 7 veces más probable que un paciente con sospecha de melanoma realmente tenga confirmación diagnóstica positiva en vez de ser un caso descartado por histopatología. Así mismo, la probabilidad de que en un individuo sin sospecha clínica de melanoma se confirme melanoma es 0.27 veces la probabilidad de que salga negativo (Likelihood ratio negativo). (62)

Los resultados del análisis de validez de criterio se resumen en la tabla 4-17.

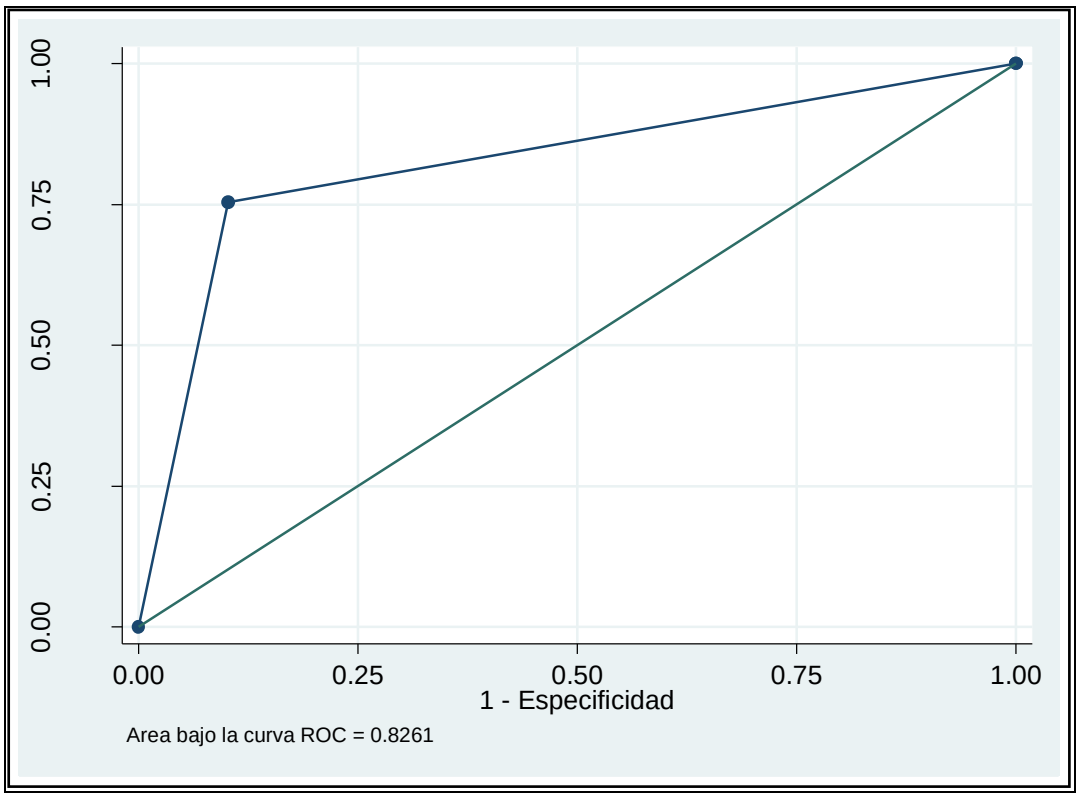

Figura 4-10. Curva receptor operado (ROC) del diagnostico clinico, tomando como referencia el diagnostico histopatologico.

Tabla 4-17. Evaluación de la sospecha clínica tomando como gold standard la confirmación histopatológica del melanoma.

Prevalencia	Pr(A)	33%	28%	37,60%
Sensibilidad	Pr(+|A)	75,40%	66,60%	82,90%
Especificidad	Pr(-|N)	89,80%	85,30%	93,30%
Área ROC	(Sens. + Spec.)/2	0,826	0,783	0,869
Likelihood ratio (+)	Pr(+|A)/Pr(+|N)	7,39	5,03	10,9
Likelihood ratio (-)	Pr(-|A)/Pr(-|N)	0,274	0,199	0,376
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	27	15	48,6
Valor predictivo positivo	Pr(A|+)	78,10%	69,40%	85,30%
Valor predictivo negativo	Pr(N|-)	88,40%	83,70%	92,10%

Las lesiones más comúnmente reportadas como melanoma, que resultaron ser otra patología (Falsos positivos) se describen en la Tabla 4-18. La principal lesión benigna reportada como melanoma fue el lentigo solar, seguida de los nevus azules y de unión. La principal lesión maligna asumida como melanoma fue el carcinoma basocelular nodular.

Tabla 4-18. Diagnóstico histopatológico de las lesiones clínicamente reportadas como melanoma, que fueron descartadas por resultado de histopatología.

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Léntigo solar	6	24	24
Nevus azul	5	20	44
Nevo de unión	3	12	56
Carcinoma basocelular nodular	2	8	64
Nevo intradérmico	2	8	72
Granuloma piógeno	1	4	76
Hemorragia traumática	1	4	80
Hiperplasia melanocítica	1	4	84
Mácula melanótica	1	4	88
Nevo compuesto	1	4	92
Nevo displásico	1	4	96
Queratosis seborreica	1	4	100
Total	**25**	**100**	

Los melanomas que no fueron captados clínicamente (Falsos negativos) se describen en la tabla 4-19. De los 29 casos no diagnosticados clínicamente, la mayoría eran léntigos malignos (55 %) y sólo un caso correspondió a melanoma nodular (3,45%).

Tabla 4-19. Diagnóstico histopatológico de las lesiones clínicamente reportadas como negativas (Falsos Negativos), que fueron descartadas por resultado de histopatología.

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Lentigo maligno	16	55,17	55,17
Melanoma de extensión superficial	6	20,69	75,86
No clasificado	3	10,34	86,21
Melanoma lentiginoso acral	3	10,34	96,55
Melanoma nodular	1	3,45	100
Total	**29**	**100**	

5. Discusión

El melanoma maligno constituye uno de los tipos más frecuentes de tumores en adultos correspondiendo al 4% de los cánceres de piel. Dado que su incidencia y mortalidad han aumentado en los últimos decenios se ha convertido en un problema de salud pública. (1)

Es una entidad que tiene distribución mundial, con una incidencia calculada en el 2002 de 2.5 casos por 100000 habitantes en hombres y 2.6 casos por 100000 habitantes en mujeres. (3) En Latinoamérica, sólo hay datos acerca de su incidencia anual en Brasil, la cuál es de 3.49 por 100000 habitantes en hombres y 2.78 por 100000 en mujeres, en Argentina hay pequeños reportes que no representan verdaderamente la población total y en Colombia, en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, la incidencia calculada en el 2005 fue de 13 casos por 100000. (2, 8) En el 2002 la edad promedio en el momento del diagnóstico a nivel mundial fue de 59 años, en Chile de 60.2 años y en Colombia de 55.3 años. (2, 4,12)

En este estudio descriptivo de 119 casos de melanoma maligno cutáneo primario, la prevalencia fue del 33%, con un leve predominio en hombres (50,42% vs 49,58%). Este dato difiere ligeramente con lo reportado en otros países de Latinoamérica como Chile, en donde se ha encontrado que la distribución por sexo es de 51% para mujeres y 49% para hombres sin que exista una diferencia estadísticamente significativa. (12) Respecto a la distribución por edad en los pacientes con melanoma confirmado por histopatología se encontró que el promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 66 años con un rango que va de 18 a 91 años, el cuál es mayor al reportado tanto a nivel mundial como en estadísticas previas de melanoma en Colombia.

En cuanto a la localización del tumor se encontró cierta discordancia entre la literatura mundial y los resultados del estudio ya que la literatura reporta que el 46,3% se localizan en miembro inferior, seguidos por cabeza y cuello, miembro superior y tronco, mientras que en este estudio se invirtió el primer y segundo lugar en frecuencia obteniéndose que

la localización más habitual fue cabeza y cuello (50,8%) seguida de extremidades, principalmente miembro inferior, (29,6%) y tronco (8,6%). (4, 12)

De acuerdo a la literatura, el principal tipo clínico de melanoma maligno cutáneo primario es el de extensión superficial correspondiendo al 60-70%, seguido del nodular (15-30%) y el lentiginoso acral (5-10%). (2) En este estudio, dentro de las muestras confirmadas por patología de melanoma cutáneo primario, el principal tipo histológico fue el lentigo maligno (45% de todos los melanomas confirmados) y el melanoma lentiginoso acral (21% de todos los melanomas confirmados). Los nodulares fueron la variedad menos frecuente, llamando la atención la proporción de melanomas no clasificados (7,6%).

El sistema de clasificación y estadificación del melanoma aceptado actualmente es el del American Joint Committee on Cancer (2010) el cual hace una clasificación clínica y anatomopatológica en donde se evalúa únicamente el grosor tumoral, la ulceración y el número de mitosis. (1)
El pronóstico de un paciente con melanoma cutáneo localizado (estadio I y II) diagnosticado de novo depende entonces de esos tres factores, los cuáles fueron confirmados por el análisis de regresión multivariado de cox llevado a cabo por la AJCC con 10233 pacientes con melanoma cutáneo localizado. (1) En orden de importancia el primer factor pronóstico es el grosor del tumor primario o índice de Breslow, seguido por la tasa mitótica (principalmente para pacientes con Breslow ≤ 1 mm, una tasa mitótica > 6 por mm^2) y la presencia de ulceración. (3) Sin embargo, este análisis reportó otros factores que pueden tener cierto impacto pronóstico, entre los que se encuentran la edad, género, localización del tumor y nivel de Clark. (10)

Teniendo en cuenta que el índice de Breslow es el primer factor pronóstico es esencial reconocer que en la muestra estudiada la gran mayoría de los pacientes tuvo un índice de Breslow de 1 mm (71,95%) lo cual denota un mejor pronóstico y sobrevida del grupo de pacientes, y sólo un 4,88% tuvo un índice de Breslow de 4 mm.

En relación con el reporte de la tasa mitótica, que corresponde al segundo factor pronóstico en orden de importancia principalmente para aquellos pacientes con Breslow ≤ 1 mm, se debe poner en consideración el hecho de que en el 73,9% de los pacientes no se reportó este factor, y eso es aún más relevante cuando se tiene en cuenta que la

gran mayoría de los pacientes del estudio tuvo un índice de Breslow de 1 mm y que la trascendencia de su reporte radica en que la sobrevida empeora cuando la tasa mitótica es mayor de 6 mitosis/mm². (10)

Respecto a la ulceración, cabe resaltar que a pesar de que su presencia ha sido confirmada como el tercer factor pronóstico en orden de importancia, se evidenció que en el 61.34% de los pacientes esta se encuentra reportada como *indeterminada* y que estuvo presente en el menor porcentaje de los casos (7.56%).

Entre los demás factores pronósticos estudiados y reportados en la literatura se encuentra el nivel de Clark, el cual ha demostrado tener un mayor valor predictivo de sobrevida en los tumores delgados ≤ 1 mm. (13, 43) En este estudio se encontró que el mayor porcentaje de los pacientes tuvo un nivel de Clark I (67,83%) y la gran minoría un Clark V (0,87%). Esto hace pensar que los pacientes estudiados tienen mejor supervivencia a 5 años.

En lo que concierne a la presencia de microsatelitosis, algunos estudios han mostrado que este factor se asocia con un mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales. En la muestra estudiada se encontró que el menor porcentaje reportaron positividad para este factor. Por otra parte, sólo se reportaron nódulos satélites macroscópicos en 2 de los 119 casos estudiados.

La regresión tumoral, que se ha visto reportada en el 59% de los tumores ≤ 0.75 mm en la literatura médica, es el factor que más adolece de falta de consenso tanto acerca de su descripción como de su utilidad pronóstica lo cuál se ve reflejado en el bajo número de pacientes del estudio que tienen reportado este factor; lo mismo ocurre con el reporte de la respuesta inflamatoria, o infiltrado linfocítico tumoral, que carece de estudios grandes que validen su utilidad pronóstica (10, 27).

Estudios de supervivencia multivariables no han demostrado que la fase de progresión tumoral sea un factor pronóstico independiente. (13, 17) Sin embargo, el análisis de la fase de crecimiento en este estudio reportó un predominio de crecimiento radial. En el caso de la invasión linfovascular, algunos estudios han informado que en melanomas con Breslow > 4 mm la presencia de compromiso linfovascular se asocia con una sobrevida a 5 años del 25% comparada con un 50% cuando no se presenta este compromiso. (13, 43) Sin embargo, este factor no tiene un uso generalizado dada la subjetividad de su

cálculo y por ende, su baja reproductibilidad. En nuestro caso, no se encontró ninguna muestra con invasión angiolinfática. En cuanto a la invasión perineural, a pesar de que tampoco existen datos claros acerca de su papel pronóstico, llama la atención que ningún paciente de este estudio reportó positividad para este factor.

Respecto al estado de los márgenes profundos se encontró que el mayor porcentaje de los casos de melanoma cutáneo primario confirmados por patología no tuvieron los márgenes profundos comprometidos (77,92% de todos los confirmados) seguramente porque la mayoría de los pacientes tuvo Breslow de 1 mm y el principal subtipo histológico fue el lentigo maligno. Por otra parte, al analizar los márgenes periféricos en los tumores in situ, que fueron la mayoría de los casos, se obtuvo igual distribución en cuanto a presencia y ausencia de compromiso de los márgenes y en el caso de los tumores invasores, el mayor porcentaje de éstos reportó márgenes periféricos con compromiso tumoral.

Para el diagnóstico clínico es bien conocido que la mayoría de médicos dermatólogos implementan el sistema ABCDE del melanoma por medio del cual la literatura reporta que se logra una sensibilidad del 70%. (1, 12) Esto se corroboró en este estudio dado que se encontró que el diagnóstico clínico es capaz de detectar como *positivos* al 75,4% de los pacientes con melanoma confirmado (IC95% 66,6 – 82,9), y de identificar como *negativos* al 89% (IC95% 85,3 – 93,3) de los pacientes sin melanoma. Además, se obtuvo un valor predictivo positivo de 78%, con un valor predictivo negativo de 88,4%. En general, se evidenció una buena capacidad discriminatoria del diagnóstico clínico.

Los falsos positivos, es decir, las lesiones más comúnmente reportadas como melanoma que resultaron ser otra patología estuvieron representados en su mayoría por el léntigo solar, seguido de los nevus azul y de unión. La principal lesión maligna asumida como melanoma fue el carcinoma basocelular nodular. Los melanomas que no fueron captados clínicamente (Falsos negativos) fueron en su mayoría léntigos malignos (55 %) y favorablemente sólo un caso correspondió a melanoma nodular (3,45%).

Los hallazgos de este estudio provienen de informes clínicos e histopatológicos realizados en pacientes de ambos sexos afiliados al régimen contributivo de seguridad social. Esto puede influir en la distribución de ciertos factores pronósticos y de riesgo así como en la distribución de determinantes sociales de la salud que se asocian a

diferencias en la oportunidad, accesibilidad, y la calidad de la atención al comparar esta población de estudio con la población general. La población con menor poder adquisitivo no está representada en este estudio, y es probable que los resultados en estas poblaciones difieran de los presentados en esta investigación. A pesar de este potencial sesgo de selección, la mayoría de los resultados aquí presentados son consistentes con otros hallazgos previos.

No hubo pérdidas de información importantes, que produjeran sesgos de selección adicionales.

La técnica de recolección de muestras, y los parámetros clínicos de diagnóstico no variaron durante los años de estudio, sin embargo, para algunos de los hallazgos clínicos aquí presentados no se puede descartar la posibilidad de sesgos de clasificación derivados del observador. No era objetivo de este estudio evaluar la variabilidad inter-observador, sin embargo, los resultados muestran una consistencia buena entre la observación clínica y el hallazgo histopatológico.

En todos los casos el diagnóstico clínico y el histopatológico fueron realizados o supervisados por dermatólogos y patólogos expertos.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

1. El melanoma en la Clínica Universitaria Colombia es diagnosticado principalmente en la edad adulta, con un promedio de edad más avanzado que en el resto del mundo.

2. El tipo histológico más frecuente fue el lentigo maligno, el cual se relaciona de manera directa con la exposición solar crónica, localizándose principalmente en áreas de exposición solar, tal como ocurrió en nuestra población. Lo anterior sugiere que las medidas de prevención primaria dadas por la protección solar estricta tanto física como química pueden tener un impacto en la tasa de presentación de la enfermedad en la población estudiada convirtiéndose posiblemente en un tipo de intervención temprana que permita impactar de manera positiva la potencial morbimortalidad de esta entidad.

3. En esta población, los factores estudiados en el momento del diagnóstico fueron en su mayoría aquellos asociados a buen pronóstico. Lo anterior está dado por un mayor porcentaje de pacientes con índice de Breslow de 1 mm y un bajo porcentaje de muestras con ulceración presente. Sin embargo, es importante anotar que el 73,9% de los pacientes no tuvieron reporte de la tasa mitótica, la cual ha demostrado tener especial importancia para denotar pronóstico en los pacientes con tumores de Breslow ≤ 1 mm.

4. La mayoría de casos fueron captados de manera temprana lo cual permite que se realice una intervención adecuada y oportuna favoreciendo la supervivencia en estos pacientes. Esto se evidencia porque el mayor porcentaje de muestras fueron tumores in situ con índice de Breslow de 1 mm, con Clark I, en fase de crecimiento radial, obviamente sin ningún caso que reportara invasión linfovascular ni perineural. Este hecho es de total trascendencia dado que si bien el melanoma maligno cutáneo primario no es el tipo de cáncer de piel más frecuente, sí es el que más muertes genera y sus tasas de incidencia y mortalidad han aumentado en los últimos decenios convirtiéndose en un problema de salud pública. Además es de amplio conocimiento que su pronóstico

y tasa de supervivencia están ligados directamente al estadio en el cuál se haga el diagnóstico.

5. Teniendo en cuenta que la muestra estudiada fue la obtenida de la biopsia de piel realizada con fin diagnóstico, no es prudente darle valor pronóstico al análisis del estado de los márgenes periféricos. En el caso de los márgenes profundos, el resultado obtenido refleja que la mayoría de muestras estudiadas fueron tumores in situ.

6. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico estuvo en concordancia con la que reporta la literatura mundial, resaltando que en general se encontró una buena capacidad discriminatoria. Si bien la capacidad discriminatoria fue buena, no se puede catalogar como excelente. Los falsos positivos encontrados fueron principalmente lentigos solares, nevus azul y nevus de unión, y los falsos negativos fueron lentigos malignos.

7. Este estudio contribuye al conocimiento del melanoma maligno cutáneo primario y a la caracterización de algunas de sus variables sociodemográficas y pronósticas en una muestra de pacientes colombianos. Además su población base se convierte en un referente y en un soporte estadístico para dirigir posibles proyectos que se sumen a los de otras instituciones de salud encaminadas al estudio y manejo efectivo de la enfermedad.

6.2 Recomendaciones

Los hallazgos obtenidos en esta investigación demuestran que en la población estudiada tanto la sospecha clínica de melanoma maligno cutáneo primario como la confirmación diagnóstica se hicieron de forma oportuna, revelando que si el proceso de intervención y tratamiento en estos pacientes fue llevado a cabo con prontitud seguramente su desenlace global sea favorable. Recomendamos se continúe el estudio oportuno de las lesiones sospechosas clínicamente de melanoma y se elabore un plan de mejoramiento del reporte histopatológico principalmente en cuanto al conteo mitótico y la presencia de ulceración.

Anexo: Formato de recolección de datos

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

CLÍNICA COLOMBIA – SANITAS EPS

Descripción de las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material histopatológico recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia 2009-2011

Formato: Factores pronósticos histopatológicos e información general

Módulo 1: Identificación de encuesta

1. Número secuencial: ☐
2. Fecha de diligenciamiento: Día ☐ Mes ☐ Año ☐

Módulo 2: Criterios de inclusión:

3. Paciente con diagnóstico de melanoma maligno confirmado por histopatología

   Sí ☐ No ☐

4. Paciente incluido en el estudio:

   Sí ☐ No ☐

Módulo 3: Registro de información:

Datos personales:

5. Número de historia clínica: ☐
6. Edad: ☐
7. Género: Hombre ☐ Mujer ☐
8. Fecha de diagnóstico: Día ☐ Mes ☐ Año ☐
9. Localización de la lesión: ☐
10. Diagnóstico clínico: ☐

11. Tamaño de la lesión: ___ cm

12. Nódulos satélites macroscópicos:
- No identificados ☐
- Presentes ☐
- Indeterminados ☐

13. Tipo histológico:
- Melanoma, no clasificado ☐
- Melanoma de extensión superficial ☐
- Melanoma nodular ☐
- Lentigo maligno melanoma ☐
- Melanoma lentiginoso acral ☐
- Melanoma desmoplásico o neurotrópico desmoplásico ☐
- Melanoma surgiendo a partir de nevus azul ☐
- Melanoma surgiendo a partir de nevus congénito gigante ☐
- Melanoma en la niñez ☐
- Melanoma nevoide ☐
- Melanoma persistente ☐
- Otro: ☐

14. Índice de Breslow:
1. ≤ 1 mm: ☐
2. 1.01 – 2 mm: ☐
3. 2.01 – 4 mm: ☐
4. > 4 mm: ☐

15. Nivel de Clark:
1. I ☐ Melanoma in situ
2. II ☐ Melanoma presente en dermis papilar
3. III ☐ Melanoma que abarca toda la dermis papilar

4. IV ☐ Melanoma que invade dermis reticular

5. V ☐ Melanoma que invade tejido celular subcutáneo

16. Ulceración: Presente ☐

No identificada ☐

Indeterminada ☐

17. Márgenes:

Periféricos:

☐ No evaluables

☐ No comprometidos por melanoma invasor

Distancia del melanoma invasor al margen periférico más cercano: __ mm

☐ Comprometidos por melanoma invasor

☐ No comprometidos por melanoma in situ

Distancia del melanoma in situ al margen periférico más cercano: __ mm

☐ Comprometidos por melanoma in situ

Profundos:

No evaluables

☐ No comprometidos por melanoma invasor

Distancia del melanoma invasor al margen periférico más cercano: __ mm

☐ Comprometidos por melanoma invasor

18. Índice mitótico: ≤ 6 por mm² ☐ > 6 por mm² ☐

19. Microsatelitosis:

No identificada ☐

Presente ☐

Indeterminada ☐

20. Invasión angiolinfática:

- No identificada ☐
- Presente ☐
- Indeterminada ☐

21. Invasión perineural:

- No identificada ☐
- Presente ☐
- Indeterminada ☐

22. Infiltrado linfocítico en el tumor:

- No identificada ☐
- Presente, leve ☐
- Presente, abundante ☐

23. Regresión tumoral:

- No identificada ☐
- Presente, comprometiendo menos del 75% de la lesión ☐
- Presente, comprometiendo más del 75% de la lesión ☐
- Indeterminada ☐

24. Fase de crecimiento:

- Radial ☐
- Vertical ☐
- Indeterminada ☐

Bibliografía

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012 Oct;48(15):2375-90.

2. Roldán LMC, Lopera MV, Suaza GAV. Melanoma lentiginoso acral: una variante de melanoma maligno de especial interés en Colombia. Iatreia. 2008;21(4):386-97.

3. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, 3rd, Daud A, et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2013 Apr 1;11(4):395-407.

4. BELLOLIO J E, San Martín L A, QUIÑIÑIR S L, ORELLANA C J, TAPIA E O, RIFO L P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. Revista chilena de cirugía. 2010;62(4):331-8.

5. Pruthi DK, Guilfoyle R, Nugent Z, Wiseman MC, Demers AA. Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009 Jul;61(1):44-50.

6. Fisher NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2005 Sep;53(3):393-406.

7. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. Critical reviews in oncology/hematology. 2013 Feb;85(2):149-61.

8. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sanchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health. 2011 Nov;30(5):431-8.

9. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras de Quintana L. Cáncer de piel: perfil epidemiológico de un centro de referencia en Colombia 2003-2005. Rev Salud Publica. 2007;9(4):595-601.

10. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):469-85.

11. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):355-61.

12. Shenenberger DW. Cutaneous malignant melanoma: a primary care perspective. American family physician. 2012 Jan 15;85(2):161-8.

13. Acosta ÁE, Fierro E, Velásquez VE, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol. 2009;17(2):8708.

14. de Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant melanoma. Critical reviews in oncology/hematology. 2003 Jul;47(1):35-63.

15. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005 Feb 19-25;365(9460):687-701.

16. Miller AJ, Mihm MC, Jr. Melanoma. The New England journal of medicine. 2006 Jul 6;355(1):51-65.

17. Restrepo C, Velásquez MM. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno.

18. Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, Marghoob AA. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. Dermatologic therapy. 2005 Nov-Dec;18(6):423-35.

19. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):363-8.

20. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2005 Jan;41(1):28-44.

21. Ballester I, Oliver V, Banuls J, Moragon M, Valcuende F, Botella-Estrada R, et al. Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. Actas Dermosifiliogr. 2012 Nov;103(9):790-7.

22. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. Dermatologic clinics. 2002 Oct;20(4):607-16, viii.

23. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2003 Dec;39(18):2651-61.

24. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2005 Jan;41(1):45-60.

25. MacKie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. Dermatologic clinics. 2002 Oct;20(4):597-600.

26. Robinson JK, Baker MK, Hillhouse JJ. New approaches to melanoma prevention. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):405-12.

27. Tejera-Vaquerizo A, Solis-Garcia E, Rios-Martin JJ, Moreno-Ramirez D. [Primary cutaneous melanoma: prognostic factors not included in the classification of the American Joint Committee on Cancer]. Actas Dermosifiliogr. 2011 May;102(4):255-63.

28. Robinson JK, Turrisi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. Archives of dermatology. 2006 Apr;142(4):447-52.

29. Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Three roots of melanoma. Archives of dermatology. 2008 Oct;144(10):1375-9.

30. Reed JA, Shea CR. Lentigo maligna: melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. Archives of pathology & laboratory medicine. 2011 Jul;135(7):838-41.

31. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of Acral Melanoma: A Series of 281 Patients. Annals of surgical oncology. 2013 Jul 10.

32. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. The British journal of dermatology. 2007 Aug;157(2):311-8.

33. Sneyd MJ, Cox B. Clinical and histologic factors associated with melanoma thickness in New Zealand Europeans, Maori, and Pacific peoples. Cancer. 2010 Dec 14.

34. Skelton HG, Smith KJ. Less common variants of malignant melanoma. Current Problems in Dermatology. 2003 9//;15(5):197-202.

35. Ries S, Mitsuhashi T, Barr R. Minimal deviation melanoma. Current Problems in Dermatology. 2003 9//;15(5):203-8.

36. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion--when and how. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008 Nov;59(5):852-71.

37. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. Med Cutan Iber Lat Am. 2004;32(1):3-17.

38. Rao BK, Ahn CS. Dermatoscopy for melanoma and pigmented lesions. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):413-34.

39. Moncrieff M, Cotton S, Claridge E, Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. The British journal of dermatology. 2002 Mar;146(3):448-57.

40. Wortsman X. Sonography of the primary cutaneous melanoma: a review. Radiology research and practice. 2012;2012:814396.

41. Torabian S, Kashani-Sabet M. Biomarkers for melanoma. Current opinion in oncology. 2005 Mar;17(2):167-71.

42. Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. The British journal of dermatology. 2011 Apr;164(4):776-84.

43. Homsi J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2005 Oct;12(4):223-9.

44. Testori A, Suciu S, van Akkooi AC, Cook M, Ghanem G, Karra Gurunath R, et al. EORTC Melanoma Group achievements. European Journal of Cancer Supplements. 2012;10(1):112-9.

45. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a Prognostic Factor in Patients with Localized Melanoma and Regional Metastases. Annals of surgical oncology. 2013 Jul 10.

46. Piris A, Mihm MC, Jr. Progress in melanoma histopathology and diagnosis. Hematology/oncology clinics of North America. 2009 Jun;23(3):467-80, viii.

47. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, Wiener M, Soong SJ, Hoekstra HJ, et al. Prognosis and determinants of outcome following locoregional or distant recurrence in patients with cutaneous melanoma. Annals of surgical oncology. 2008 May;15(5):1476-84.

48. Niebling MG, Haydu LE, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Reproducibility of AJCC Staging Parameters in Primary Cutaneous Melanoma: An Analysis of 4,924 Cases. Annals of surgical oncology. 2013 Jul 13.

49. Stucky CC, Gray RJ, Dueck AC, Wasif N, Laman SD, Sekulic A, et al. Risk factors associated with local and in-transit recurrence of cutaneous melanoma. American journal of surgery. 2010 Dec;200(6):770-4; discussion 4-5.

50. Hui AM, Jacobson M, Markowitz O, Brooks NA, Siegel DM. Mohs micrographic surgery for the treatment of melanoma. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):503-15.

51. Grotz TE, Markovic SN, Erickson LA, Harmsen WS, Huebner M, Farley DR, et al. Mayo Clinic consensus recommendations for the depth of excision in primary cutaneous melanoma. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2011 Jun;86(6):522-8.

52. Levine SM, Shapiro RL. Surgical treatment of malignant melanoma: practical guidelines. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):487-501.

53. Chandra S, Pavlick AC. Targeted therapies for metastatic melanoma. Dermatologic clinics. 2012 Jul;30(3):517-24.

54. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

55. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

56. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.

57. Korman JB, Fisher DE. Developing melanoma therapeutics: overview and update. Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine. 2013 May-Jun;5(3):257-71.

58. Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeux D, Boulahdour H, Sheppard F, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: our 8-year clinical experience in a single French institute (2002-2009). BMC dermatology. 2012;12:21.

59. Han D, Yu D, Zhao X, Marzban SS, Messina JL, Gonzalez RJ, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas >/=0.76 mm. Annals of surgical oncology. 2012 Oct;19(11):3335-42.

60. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, Caraco C, Crispo A, Botti G, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. Annals of surgical oncology. 2013 Aug;20(8):2780-6.

61. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 6;115(5):654-7

62. OROZCO LC, "Medición en salud. Diagnóstico y evaluación de resultados. Un manual crítico más allá de lo básico." En: Colombia 2010. ed:Divison Editorial Y De Publicaciones Uis *ISBN:* 978-958-44-6559-7 *v.* 1 *pags.* 213